

Année 1909

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 22 juillet 1909, à 1 heure

Par M. Jacques GOLDENBERG

Né à Simperopol (Russie), le 10 juillet 1881

Ophtalmo-Réaction à la Tuberculine

Technique, dangers, pathogénie et valeur diagnostique.

Président : M. DE LAPERSONNE, professeur.

*Juges : MM. POZZI, } professeurs.
QUENU, }
AUVRAY, agrégé.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909

Année 1909

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

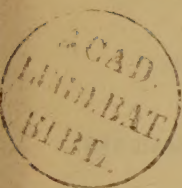
Présentée et soutenue le jeudi 22 juillet 1909, à 1 heure

Par M. Jacques GOLDENBERG

Né à Simperopol (Russie), le 10 juillet 1881

Ophthalmo-Réaction à la Tuberculine

Technique, dangers, pathogénie et valeur diagnostique.



Président : M. DE LAPERSONNE, professeur.

Juges : MM. POZZI, } professeurs.
QUENU, }
AUVRAY, agrégé.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen M. LANDOUZY.

Professeurs MM.

Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	DEJERINE.
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	MARIE (PIERRE).
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	HARTMANN.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT.
Médecine légale	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée	CHAUFFARD.
	ROGER.
	HAYEM.
Clinique médicale	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	HUTINEL.
Clinique des maladies des enfants	BALLET (GILBERT)
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux	QUENU.
Clinique chirurgicale	RECLUS
	SEGOND.
	DELBET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
	PINARD.
Clinique d'accouchements	BAR.
	RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNÉO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECÈNE.	OMBRÉDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RÉNON.
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBÉ.	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Sécretaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de reconnaissance et de respectueuse affection

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES AMIS

A MES MAÎTRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR DE LAPERSONNE

PROFESSEUR DE LA CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE DE LA FACULTÉ,
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Hommage de profonde reconnaissance
pour le grand honneur qu'il nous fait
en présidant notre thèse.*

INTRODUCTION

La communication, faite le 17 juin 1907 à l'Académie de médecine par M. le professeur Calmette sur le nouveau procédé de diagnostiquer la tuberculose par l'ophtalmo-réaction à la tuberculine, a provoqué, ainsi qu'il fallait s'y attendre un vif enthousiasme dans les milieux médicaux. A cela rien d'étonnant. Ce procédé facile et pratique ne devait-il pas permettre au praticien d'être fixé dans un court espace de temps sur la nature des lésions qui échappaient souvent aux méthodes cliniques les plus scrupuleuses. Le premier moment d'enthousiasme passé, une détente se produisit.

Il était en effet à prévoir qu'une méthode encore mal connue et expérimentée sur un tissu aussi sensible que la conjonctive, surtout si elle était appliquée d'une main un peu lourde, provoquerait des désordres. D'autre part devaient être forcément déçus ceux qui avaient pu espérer que l'ophtalmo-réaction résoudrait avec une simplicité magique tous les cas où le diagnostic de tuberculose se posait.

Nous nous proposons, au cours de notre modeste travail, de faire après un exposé historique sommaire, une étude générale de la méthode, en nous basant d'une part sur les différents résultats publiés, d'autre part sur nos observations personnelles.

Nous essaierons d'abord de définir l'ophtalmo-réaction au point de vue physiologique et histologique.

Dans une deuxième partie clinique, nous rapporterons les cas publiés et nos recherches personnelles.

Enfin de tous ces faits nous tirerons les conclusions qui nous paraîtront les plus pratiques sur la valeur de la méthode, sur le mode d'application, qui nous paraîtra préférable ; sur ses dangers et enfin sur le traitement que comportent les accidents qu'elle peut provoquer.

Avant d'aborder notre sujet nous remplirons le plus agréable des devoirs en adressant nos plus vifs remerciements à nos maîtres dans les hôpitaux et de la Faculté.

Nous voulons exprimer ici toute notre reconnaissance à M. Morax, chef de service à l'hôpital Lariboisière, chez qui nous avons fait notre travail.

Que nos premiers maîtres, MM. les professeurs Duguet, J.-L. Faure, Mauclore, Legueu, Marion, Maygrier, veuillent bien agréer l'expression de notre vive gratitude.

Nous adressons à la mémoire de nos regrettés maîtres Tillaux et Terrier, l'hommage de notre respectueuse admiration.

Que M. René Gaultier, chef de clinique, qui nous a permis de faire les expériences dans le service de M. le Professeur Dieulafoy, veuille bien accepter notre reconnaissance.

Nous tenons enfin à remercier tout particulièrement notre excellent ami, M. le Dr Philippe Carlotti, qui a inspiré cette thèse et nous a aidé de ses précieux conseils.

HISTORIQUE

Au Congrès qui eut lieu à Washington le 25 septembre 1908, M. le professeur Calmette terminait l'exposé des nouveaux procédés de diagnostic précoce de la tuberculose par ces mots : « Quoique nos espoirs un peu déçus ne nous laissent plus le droit de considérer la tuberculine comme un remède spécifique de la tuberculose, il semble pourtant, dans cette substance que Robert Koch nous a fait connaître, que l'humanité doit trouver désormais une arme puissante, qui lui permettra d'organiser avec de sérieuses chances de succès la lutte contre le terrible fléau qui menace de la décimer. »

Et en vérité ni le laboratoire, ni la clinique ne nous donnent d'indications aussi précises, que les réactions dues à la tuberculine pour déceler les lésions latentes de la tuberculose.

Sous-cuti-réaction. — En 1890, Koch, le premier, dans un but thérapeutique, prépara un extrait concentré de bacilles tuberculeux qu'il nomma *tuberculine* ; ses essais n'eurent pas le succès qu'il espérait, car la tuberculine produisit des réactions très fortes chez les malades. Plus tard, M. von Bergmann eut le premier l'idée d'utiliser la tuberculine pour établir le diagnostic de la tuberculose, et il se servit chez l'homme de cette tuberculine à dose sensiblement moindre que Koch. Il l'employa dans un cas de tumeur de la joue, qu'il soupçonnait d'être de la nature tubercu-

leuse. Le résultat fut concluant. L'organisme, ainsi que l'avait déjà montré Koch, réagit à l'inoculation de la solution de tuberculine par une élévation de température et par une congestion locale du foyer tuberculeux. Les travaux plus récents de MM. Krauss, Spengler, Turban, Bock, Rumpht, Guinard, Hutinel, M. Labbé ont servi à donner à cette méthode de diagnostic, la technique qu'elle a actuellement. Le sujet apyrétique reçoit une première inoculation de 0,2 dixièmes de milligramme de tuberculine chez l'adulte et 0,05 centièmes de milligramme chez l'enfant ; s'il ne se produit pas de réaction on fait une nouvelle injection avec la même dose trois jours après ; si cette deuxième injection a encore été négative, on refait trois jours après une troisième injection à la même dose que la première ou à dose moindre.

Lorsque cette dernière épreuve ne donne rien, il est permis de croire qu'il n'y a pas de lésions tuberculeuses. Dans le cas contraire, si le sujet suspect est bacillaire ; sa température dès la première injection s'élève de 1° à 1°5 et elle reste élevée pendant une période de 12 à 24 heures ; le pouls pendant ce temps est rapide, il bat 100 à 120 pulsations à la minute. Ces injections de tuberculine à doses primitivement modérées et progressivement croissantes, les travaux de plusieurs auteurs l'ont démontré, sont inoffensives ; cependant quelques expérimentateurs ont accusé la tuberculine de produire des effets fâcheux sur l'organisme ; c'est ainsi qu'elle pourrait amener un réveil d'activité dans les foyers mal éteints ; de plus la fièvre qu'elle occasionne et les malaises qu'elle détermine seraient capables d'inquiéter le malade et son entourage.

Cuti-réaction. — Von Pirket (de Vienne) a fait, le 8 mai

1907, une communication à la Société des médecins de Berlin sur un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose auquel il donne le nom de « *Cuti-réaction* ». Il montre que chez les enfants en bas âge atteints de scrofule ou d'une autre forme de la tuberculose, l'application d'une goutte de tuberculine sur une scarification cutanée provoque en ce point une véritable vésico-pustule, saillante, bordée d'une auréole de couleur rouge sombre. Chez les enfants sains on note parfois une rougeur passagère, mais sans œdème.

Malheureusement cette réaction perd beaucoup de sa valeur chez les individus plus âgés, ceux-ci, qu'ils soient adultes ou enfants déjà âgés, réagissent presque toujours. On ne peut donc appliquer cette méthode que chez les nourrissons ou les enfants très jeunes.

Après la publication de ce mémoire, de nombreux travaux parurent. Ils cherchent à perfectionner cette méthode qui semblait être par sa technique simple un procédé commode et pratique de diagnostic de la tuberculose.

Ophtalmo-diagnostic. — Presque en même temps, Wolff-Eissner (de Vienne) communique à la Société de médecine de Berlin les résultats obtenus à l'aide d'un nouveau procédé, la réaction conjonctivale à la tuberculine chez les tuberculeux, procédé qu'il a expérimenté sur 150 personnes. Il fit les premières expériences sur des animaux ; les solutions de tuberculine qu'il employa étaient d'un titre trop élevé, il obtint des réactions oculaires tellement intenses, qu'il crut que sa nouvelle méthode n'aurait pas d'avenir.

Calmette, le 17 juin, fait une communication à l'Académie des sciences sur l'ophtalmo-réaction ; il montre que cette nouvelle méthode est sans danger lorsqu'on emploie pour

la faire des solutions de tuberculine sans glycérine et éten-
dues, et il souligne en même temps sa valeur pour le dia-
gnostic de la tuberculose. C'est, en somme, Calmette qui a
eu le mérite de vulgariser cette nouvelle méthode de dia-
gnostic et de préciser la technique. Il est aisé de comprendre
avec quelle faveur cette découverte avait été accueillie par
le monde médical et quels espoirs elle a fait naître. Immé-
diatement certains enthousiastes déclarèrent la méthode
presque infaillible, en tout cas de beaucoup supérieure aux
autres méthodes d'investigation clinique. Mais cet en-
thousiasme ne devait pas durer : en effet, quelques accidents
survinrent au cours de l'ophtalmo-réaction ; de plus, certains
de ses résultats étant d'interprétation difficile, cela devait
suffire pour faire naître des doutes sur sa valeur. L'ophtal-
mo-réaction, quoique œuvre nouvelle, a déjà été l'objet d'un
nombre considérable de travaux et a provoqué pas mal de
discussions dans les différentes Sociétés médicales aussi
bien en France qu'à l'étranger. Nous n'avons pas l'inten-
tion d'énumérer ici tous ces travaux ; nous citerons seule-
ment ceux qui marquent une étape nouvelle dans la ques-
tion.

TECHNIQUE DE L'OPHTALMO-RÉACTION

Jusqu'à présent nous n'avons pas encore dit ce qu'était la tuberculine. C'est un point cependant très important et nous devons y insister. Il y a plusieurs sortes de tuberculine, et selon que l'on emploie l'une ou l'autre, les résultats obtenus sont tout à fait différents. Pour donner à l'ophtalmo-réaction sa signification complète, il convient d'employer une tuberculine soumise à des conditions particulières. Nous allons donc passer en revue les tuberculines employées jusqu'à ce jour en France et à l'étranger ; chemin faisant, nous formulerons les critiques qu'elles comportent et ensuite nous verrons quelle est la tuberculine qu'il faut employer.

Lymphé de Koch ou tuberculine brute. — On fait une culture du bacille de Koch dans un bouillon glycérimé, qu'on laisse à l'étuve à 37° ou 38° pendant six semaines. Au bout de ce temps, on stérilise la culture à 110°, on la concentre ensuite au 10^e de son volume par la chaleur (à 100° au bain-marie) ou par le vide. La culture se présente alors sous forme d'un liquide brunâtre et épais ; on le filtre, pour le conserver on ajoute une petite quantité de phénol, 0, 05 p. 100 ; la conservation de cette solution est ainsi assurée pour très longtemps. C'est surtout en Allemagne qu'on emploie cette tuberculine.

Tuberculine sèche. — On prend la tuberculine de Koch, on la traite par l'alcool à 95° ; il se produit généralement un

précipité. Si le précipité ne se fait pas, il suffit d'ajouter une petite quantité de chlorure de sodium, et l'on voit apparaître le précipité qui n'est autre chose que la tuberculine. Le liquide est filtré sur papier-filtre, on recueille ce précipité et on le sèche à l'étuve ou dans le vide ; puis on le dissout dans l'eau ; ces opérations sont répétées deux fois et l'on a alors une poudre blanchâtre que l'on peut utiliser. Telle est, en principe, la tuberculine sèche qui est employée surtout en France.

Dès maintenant nous voyons une grande différence entre ces deux tuberculines : la première, tuberculine de Koch, est en somme une solution de tuberculine dont on ignore la teneur ; la tuberculine sèche, au contraire, est un produit défini, du moins, quant au poids. Il est donc évident qu'il y a avantage à se servir de cette dernière. De plus elle ne contient pas de glycérine, qui agit comme irritant sur la muqueuse conjonctivale. MM. Ecker, Paschkis et Ferthl, après usage de l'ancienne tuberculine de Koch, sont arrivés à lui préférer la tuberculine de Calmette. L'Institut Pasteur de Lille délivre des tubes contenant 0 gr. 01 et 0 gr. 005 de tuberculine qui sont très commodes pour la préparation des solutions nécessaires pour l'ophtalmo-réaction. Avant de procéder à l'instillation, il faut d'abord examiner si le sujet ne présente pas certaines contre-indications à l'emploi de l'ophtalmo-réaction. Chez les sujets atteints de tuberculose cutanée et chez les enfants scrofuleux qui sont très sensibles à la tuberculine, on emploiera une solution à 1/300 ou 1/400.

Dans nos observations personnelles nous avons pu observer que

les malades porteurs de tuberculoses cutanées, lupus, érythème induré de Bazin, se sont montrés particulièrement sensibles à la tuberculine. Les scrofuleux avec adénopathies cervicales ont également réagi d'une façon très intense. Dans une recherche sur la scrofule M. le professeur Eschench (1) considère ces malades comme des allergiques ou des anaphylactiques au plus haut degré. Il a constaté également cette sensibilité à toutes les formes de tuberculinisation (cuti-ophtalmo, sous-cuti-réaction). Ainsi notre malade (obs. n° 30) atteint d'érythème induré de Bazin a présenté à la suite d'une sous-cuti-réaction, une réapparition de son ophtalmo-réaction, datant de 8 jours avant et d'une cuti-réaction datant d'un mois avant, en même temps qu'apparaissaient pendant 24 heures des gros placards d'érythème aux cuisses et aux flancs. Chez de pareils malades toutes les épreuves à la tuberculine devront être tentées d'une main très légère.

Technique. — Lorsqu'on est fixé sur ce point important, on prépare la solution. Il faut toujours se servir d'une solution fraîchement préparée. On dissout 0 gr. 01 de tuberculine dans XX gouttes d'eau distillée tiède (on se servira pour le dosage et l'instillation du compte-gouttes normal). On obtient ainsi une solution de tuberculine au 1/100 et on pratique l'ophtalmo-réaction, avec une asepsie rigoureuse. On fait asseoir ou coucher le sujet, on lui renverse la tête en arrière ; avec la main gauche on abaisse la paupière inférieure, après lui avoir recommandé de regarder en haut et en dehors ; c'est à ce moment que l'on instille avec la main droite une goutte de la solution, que l'on fait tomber dans le cul-de-sac inférieur interne de l'œil. On maintient la paupière inférieure abaissée pendant environ une minute. On recommande au malade de ne point toucher à ses yeux,

(1) ESCHENCH, *Wien. klin. Wochenschrift*, 1909, n° 7, p. 224.

de ne pas les frotter. Chez les jeunes enfants, ou les enfants turbulents, il vaut mieux être assisté par un aide qui maintient la tête de l'enfant et abaisse sa paupière inférieure. L'opérateur relève la paupière supérieure et procède à l'ins-tillation d'une goutte de solution. Dans le cas où l'enfant pleure pendant l'ins-tillation, il est évident que la goutte de solution est chassée, et dans ce cas là, il ne faut pas tenir compte du résultat. Dans la suite il faudra surveiller l'enfant pour l'empêcher de se porter les mains aux yeux.

Wolff-Eissner recouvre les yeux d'un verre de montre ou d'une calotte en celluloïd pour préserver l'œil du contact extérieur. Tixier et Villaret croient utile, pour éviter la contagion chez les malades de l'hôpital de prendre des me-sures analogues.

Il est bon également de recommander au malade de ne point sortir au dehors pendant les jours qui suivent l'ins-tillation ; de cette façon il évite les intempéries et les pous-sières qui pourraient venir fausser les résultats.

ÉTUDE CYTOLOGIQUE DE L'OPHTALMO-RÉACTION

L'ophtalmo-réaction n'est pas le seul phénomène dont l'étude puisse éclairer le diagnostic de la tuberculose. L'examen histologique de l'exsudat conjonctival sert aussi à ce diagnostic, et plusieurs auteurs l'ont étudié tout spécialement.

L'instillation de la tuberculine provoque des phénomènes intimes dans l'œil. Ces phénomènes sont différents, s'il s'agit de tuberculeux ou d'individus sains, quoique un examen grossier ne puisse les déceler dans les premières heures qui suivent l'instillation. En effet, malgré son apparence normale, l'œil n'a déjà plus son intégrité physiologique, ainsi que l'ont démontré les premiers Sabrazès et Dupérié. Les travaux des auteurs ont été confirmés par Mongour et Brandes.

Morax et Carlotti, Lafon et Lautier, examinant histologiquement les larmes, immédiatement après une instillation de tuberculine, ont noté une modification très importante de leur composition normale. Deux heures après l'instillation, il y a déjà chez les tuberculeux une réaction très nette ; on y trouve des mononucléaires et de nombreux polynucléaires. On sait que normalement les larmes ne renferment pas de ces globules. Cinq ou six heures après l'instillation la réaction est devenue visible à l'œil nu ; à ce moment on

ne voit que des polynucléaires non altérés. Après ce stade la leucocytose devient mixte, elle produit un exsudat qui vient se rassembler dans l'angle interne de l'œil (l'étude cytologique de cet exsudat a été faite par Sabrazès et Dupérié). La concrétion est constituée par de petites masses blanchâtres, non de fibrine, mais de mucus. Enrobés dans ce mucus, on aperçoit des leucocytes polynucléaires en général intacts ; quelquefois cependant les uns présentent des vacuoles ou de la dégénérescence graisseuse ; la réaction iodophile réussit assez bien sur quelques-uns d'entre eux. Dans ce mucus il y a aussi des cellules épithéliales plus ou moins altérées ; on y voit encore des lymphocytes, mais en très petit nombre, ainsi que des globules rouges peu nombreux également ; il est rare de rencontrer des éosinophiles isolés. On aurait pu s'attendre à trouver des microbes, étant donné l'aspect purulent de l'exsudat, mais on n'en rencontre pas.

Voici la technique employée par Mongour et Brandes : étaler l'exsudat sur une lamelle, le fixer par la chaleur à 110° ; ils ont employé différents colorants (thionine, hémoléine, éosine et triacide d'Ehrlich). Leurs résultats sont à peu de chose près les mêmes que ceux de Sabrazès et Dupérié et les nôtres : leucocytose abondante dont 98 à 99 0/0 de polynucléaires, mononucléaires 1 à 2 0/0, quelques hématies, pas de microbes.

L'examen cytologique de l'exsudat conjonctival chez nos malades, dans tous les cas où il a été fait, a montré une réaction de polynucléose. Cette réaction commence deux heures après l'instillation. On trouve au début 32 0/0 à 60 0/0 de polynucléaires ; elle se poursuit par l'augmentation du nombre de polynucléaires qui monte à 70 0/0, 88 0/0 et 98 0/0.

Plus la réaction était forte plus on voyait le nombre de polynucléaires augmenter de proportion.

Elle se manifeste même dans les cas de réaction très atténuée. Nous voyons quel avantage a cet examen cytologique, il peut permettre peut-être de faire les instillations à doses plus faibles et par conséquent présenter moins de gêne immédiate et moins de dangers, et de l'autre côté dans les cas douteux de l'ophtalmo-réaction, à lui tout seul il peut résoudre la question si délicate de diagnostic, comme par exemple dans le cas de notre malade (obs. 23) qui avait un peu de rougeur simplement.

L'examen cytologique n'a décelé que quelques cellules épithéliales, et nous avons pu affirmer que l'ophtalmo-réaction était négative.

Dans quelques examens microscopiques M. le professeur de Lapersonne a pu constater la présence des microbes saprophytes vulgaires et une fois la présence des bacilles de Weeks.

Les Statistiques.

	TUBERCULEUX		SUSPECTS DE T.		NON TUBERCULEUX		
	Nom. total	+ —	Nom. total	+ —	Nom. total	+ —	
Lettulle	75	72	—	—	50	10	40
Kretkowsk.	42	42			4	0	4
Orbinski.	8	8			6	3	3
Dufour Brusle.	13	12		3	15	0	15
Grasset.	8	7		5	15	1	14
Lesné.	36	35		8	10	0	10
Cohn.	86	60		17	188	10	178
Citron.	31	25		23	45	1	44
Scorchewski.	9	8		11	48	7	41
Korchinski.	57	48		3	35	10	25
Sironi.	12	12		12	19	0	19
Metraux.	15	14		9	42	2	40
Eppenstein.	48	47		11	73	4	69
Luria.	23	21		13	24	2	22
Wolf-Eissner.	64	34		10	192	35	157
Lévy.	41	35		12	235	6	229
Schenk et Scifert.	28	22		32	53	3	50
Kohler.	170	162		6	40	18	22
Blin.	13	13		5	12	0	12
Dersheid.	9	9			50	0	50
Smithies, Walker, Aus- tin et Grunbaum.	20	18			21	2	19
Boldwin Looké.	45	43		6	88	9	79
This.	26	20		7	70	5	65
Fertl.	32	27		30	36	1	35
Krantz.	315	242		13	83	24	59
Lautier.	61	57		23	200	16	184
Lafon.	74	10		4	56	11	45
Mantoux.					8	1	7
Lesieur et Charlier.	75	60		23	61	6	55
Denis.	10	9		2	187		1.592
Blumet.	153	141		2	40,5 0/0		89,5 0/0
Guinon et Reubsait.	16	14					
Nombre total	1.649	1.315	392	233	1.779		
0/0.....		80,9 0/0		59,4 0/0		10,5 0/0	

CONCLUSIONS DES STATISTIQUES

Les statistiques que nous citons et que nous avons empruntées à des auteurs différents sont nombreuses. On est immédiatement frappé de voir combien elles diffèrent entre elles, tout au moins pour quelques-unes de leurs moyennes. C'est ainsi que le nombre des réactions positives chez les individus tuberculeux varie de 96 0/0 à 50 0/0 ; chez les individus seulement suspects de tuberculose, il varie de 80 0/0 à 30 0/0 ; chez les individus sains cliniquement, de 8 0/0 à 0 0/0.

D'ailleurs le tableau d'ensemble qui suit permettra mieux de se rendre compte de ces différences.

	Au- deud	Citron	Eppens- tein	Schenk	Petit	La MOYENNE de statisti- que
	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Tuberculeux.....	94	80,7	72,3	78,6	96,32	80,9
Suspects.....	81	80.	40	30	61,6	59,4
Sains.....	8,3	2,2	0	5,8	18,43	10,5

Debelut, sur 1.400 observations, a constaté que chez les indemnes de tuberculose l'ophtalmo-réaction se produisait dans la proportion de 14,72 0/0 ; chez les tuberculeux la proportion d'ophtalmo-réaction négative n'a été que de 1,75 0/0.

Petit, sur 3.068 observations, donne la proportion de l'ophtalmo-réaction positive chez les suspects de tuberculose 61,6 0/0 ; chez les tuberculeux avérés 96,32 0/0 ; chez les individus cliniquement indemnes 18,43.

Ces différences s'expliquent aisément par les différences de techniques employées pour faire l'ophtalmo-réaction. Elles dépendent des solutions de tuberculine, qui ne sont pas toutes égales, du temps après lequel l'observateur croit devoir arrêter son observation. Si ce temps est trop court, il lui arrivera de compter parmi les cas négatifs, des cas qui deviendront positifs un peu plus tard. C'est surtout la différence de solution de tuberculine qui provoque les résultats les plus différents. C'est ainsi que Stadelmann, après un emploi constant d'une solution de tuberculine à 1 0/0, n'a eu que 30 résultats positifs sur 64 (chez les tuberculeux) ; Blumel, qui employait des solutions de 2 0/0 à 4 0/0, a eu 141 résultats positifs sur 142. Les conclusions qu'il convient de tirer de l'examen de ces statistiques, c'est que celles-ci sont incomplètes, car il est permis de croire que de nombreux cas donnés comme négatifs auraient été positifs, si une analyse anatomo-bactériologique avait été faite.

Observations personnelles

N ^{os}	NOMS ET DATES	DIAGNOSTIC.	MODE D'EMPLOI.	CONFIRMATION BACTÉRIOLOGIQUE OU ANATOMOPATHOLOGIQUE.	RÉSULTATS.
1	J... M. 21 ans, 5 septembre 1907.	Lupus du nez. Dacryocystite double.	4 goutte à 1/100	0	Fort réaction, elle apparaît 3 heures après l'insufflation. Durée 3 jours.
2	L... Louis, 20 ans 4 octobre 1907.	Kérato-conjonctivite de O. G. et grosses adénopathies.	Id.	Inoculation de pus d'adénite au cobaye; positive.	Fort réaction 3 heures après. L'exsudat est composé de polynucléaires (88 0/0) et de mononucléaires (12 0/0). Durée 43 jours.
3	F... Georgette, 21 ans, 5 octobre 1907.	Ulcération de la face profonde de la paupière avec adénopathie sous-maxillaire.	Id.	»	Réaction moyenne. Paraît 4 heures après l'insufflation. Durée 2 jours. L'examen de l'exsudat: polynucléaires 75 0/0; mononucléaires 9 0/0; lymphocytes 16 0/0.
4	B... Georges, 43 ans, 14 octobre 1907.	Ulcération palpébrale et adénopathie sous-maxillaire supprimée.	Id.	Dans le pus ganglionnaire on trouve les bacilles de Koch.	Fort réaction 3 heures après. Examen de l'exsudat: polynucléose 98 0/0.
5	P... Clémentine, 22 ans, 12 octobre 1907.	Kératite profonde. Matité du sommet pulmonaire droit.	Id.	»	Réaction moyenne 3 heures après l'insufflation. Mononucléose d'abord 66 0/0. Puis 6 heures après, polynucléose 72 0/0. Durée 15 jours. Récidive par intervalle sous forme de conjonctivite.
6	L... Yvonne, 5 ans, 13 octobre 1907.	Conjonctivite et kératite. Adénopathies multiples. Père et mère tuberculeux.	Id.	»	Réaction moyenne 3 heures après. Durée 2 jours. Examen d'exsudat: polynucléaires 84 0/0.
7	L... Jeanne.	Kératite profonde récidivante.	Id.	0	Réaction moyenne 3 heures après. Durée 45 jours. Examen de l'exsudat: 60 0/0.

N ^{os}	NOMS ET DATES	DIAGNOSTIC	MODE D'EMPLOI	CONFIRMATION BACTÉRIOLOGIQUE OU ANATOMO-PATHOLOGIQUE.	RÉSULTATS
8	T... Jeanne, 46 ans, 13 octobre 1907.	Péricystite de l'œil droit. Aucunes adénites du cou.	Id.	Inoculation du sac lacrymal au cobaye : positive.	Forte réaction 4 heures après. Durée 4 jours.
9	L... Anna, 21 ans, 23 octobre 1907.	Conjonctivite ulcéro-végétante. Adénopathies.	Id.		Réaction intense 4 heures après. Examen de l'exsudat : polynucléaires 78 0/0. Durée 3 jours.
10	S... Henri, 17 ans, 27 octobre 1907.	Conjonctivite folliculaire. Polyadénopathie.	1/100	0	Réaction moyenne 3 heures après polynucléaires 92 0/0. Durée de réaction : 4 jours.
11	C... Augustine, 38 ans, 23 janvier 1908.	Mal de Pott sous-occipital. Stase papillaire.	Id.	0	Réaction moyenne. Elle paraît 4 heures après l'insatillation. Durée de la réaction 2 jours.
12	D... Joséphine, 40 ans, 27 janvier 1908.	Lupus généralisé, scléro-kératite.	Id.	»	Réaction faible qui apparaît 3 heures après l'insatillation et dure 2 jours. Trois semaines après une nouvelle insatillation donne lieu à une réaction très violente qui dure 5 jours.
13	S... Fanny, 45 ans, 28 janvier 1908.	Papillome plan de la conjonctive. Adénopathie préauriculaire.	Id.	Inoculation du papillome au cobaye : positive.	Réaction moyenne, apparaît 4 heures après l'insatillation et dure 2 jours.
14	S... 62 ans, 14 février 1908.	Tumeur blanche du poignet et du tarse.	Id.	Malade du service du professeur Cunéo.	Réaction moyenne. Durée 2 jours.
15	G... Charles, 53 ans, 40 février 1908.	Laryngite chronique. Epithélioïdectomie il y a 4 ans.	Id.	Malade du service du professeur Sebileau, envoyé par M. Lemaître.	Réaction moyenne. Durée 3 jours.
16	G... Julien, 55 ans, 16 février 1908.	Œdèmes laryngés des cordes et des bandes ventriculaires.	Id.	Id.	Réaction moyenne. Durée 2 jours.

N ^{os}	Noms et Dates	Diagnostic	Mode d'emploi	Confirmation bactériologique ou anatomo-pathologique.	Résultats
17	M... Albert, 28 ans, 18 février 1908.	Laryngite catarrhale (?) depuis 3 mois sans amélioration par le traitement local. Absès de la paupière su- périeure à évolution très lente.	Id.	Id.	Réaction intense. Durée 4 jours.
18	L... Henri.		Id.	Examen du pus : pas de bacilles de Koch. Inoculation au cobaye. Mort au bout de 8 jours ; pas de bacilliose. Examen direct et inoculation du pus au cobaye : négatifs.	Réaction négative.
19	L... Joseph, 36 ans.	Périostite du sourcil.	Id.	Guérison par le traitement Hg. Nouvelles gommies en 1909 aux deux bras, guéries par Hg. Malade de M. Lemaitre.	Réaction nette 3 heures après. Durée 2 jours. Réaction négative.
20	L... Charles, 36 ans, 21 février 1908.	Laryngite chronique.	à 1/400		
21	B... Juliette.	Péricystite lacrymale avec périostite.	Id.	0	Réaction négative.
22	M... Suzanne, 48 ans, 10 mars 1908.	Décollement rétinien total.	Id.	Enucléation. Pas de lésions de la tuberculose.	Réaction négative.
23	L... Anna, 32 ans, 23 mars 1908.	Iridocyclite datant de l'enfance. Nez en pied de marmite.	Id.	Amélioration par le traitement mercuriel.	Très légère rougeur. Examen cytologique : cellules épithé- liales. Au total réaction négative.
24	C..., 25 ans, 29 mars 1908.	Matité du sommet gauche.	à 1/200	Chez son enfant à 3 mois on a trouvé les lésions de méningite tubercu- leuse.	Réaction positive moyenne. Du- rée 2 jours.
25	H... Angèle.	Dacryocystite chronique et adénopathie sous- maxillaire.	4/200		Réaction positive forte. Durée 15 jours.

N ^{os}	NOMS ET DATES.	DIAGNOSTIC.	MODE D'EMPLOI	CONFIRMATION BACTÉRIOLOGIQUE OU ANATOMO-PATHOLOGIQUE.	RÉSULTATS
26	G... Andrée, 3 ans, 6 mai 1908.	Spina ventosa de l'index droit. Fistule du bras droit.	2 gouttes à 1/500	0	Réaction légère. Examen cyto- logique : polynucléose : 68 0/0.
27	F... Jeanne, 22 ans, 2 juillet 1908.	Périostite orbitaire.	à 1/200	Examen direct : staphy- locoque.	Réaction négative.
28	P... Mathilde, 7 oc- tobre 1908.	Conjonctivite folliculaire.	à 1/200	Injection sous-cutanée de la tuberculine deux mois après : résultat positif.	Réaction moyenne. Duré 2 jours.
29	F... Eugénie, 23 ans, 16 janvier 1909.	Staphyloome antérieur. Scléro-kératite. Adéno- pathie supprimée.	à 1/400	Injection du pus de l'a- dénite au cobaye : posi- tive.	Réaction très intense après l'ins- tillation sur l'œil sain. Durée 8 jours. Récidive de l'ophthal- mo-réaction 3 mois après.
30	M... Louise, 28 ans, 26 février 1909.	Erythème induré de Ba- zin. Scléro-kératite O. G.	à 1/400	Réaction à la tuberculine à l'injection sous-cuta- née est positive. Cuti- réaction faite un mois avant (service du Dr Danlos) était positive.	Réaction nette. Durée 3 jours. A la suite d'une injection de tuberculine sous-cutanée de 0,4 de milligr. réapparition de l'ophtalmo-réaction avec les troubles cornéens et légère érosion du limbe. Accidents persistent pendant un mois. En même temps il y a eu ré- apparition d'une cutiréaction faite un mois avant.
31	D... Andrée, 16 ans, 7 décembre 1908.	Lupus nasal. Conjoncti- vite scléro-végétante et kératite.	à 1/100	Grefte sous-cutanée d'un fragment de coupe au cobaye ; sacrifié au bout de 1 mois. Gros ganglion bourré de bac- tilles de Koch.	Réaction intense sur l'œil sain (qui était instillé) 3 mois après apparition de mêmes lésions que du côté droit.
32	D... Germaine, 22 ans, 20 mars 1909.	Kérato-conjonctivite an- cienne récidivante. Grosse adénopathie du cou.	à 1/200	0	Réaction intense. Durée 6 jours.

N°	NOMS ET DATES	DIAGNOSTIC	MODE D'EMPLOI	CONFIRMATION BACTÉRIOLOGIQUE OU ANATOMO-PATHOLOGIQUE.	RÉSULTATS.
33	G..., Robert, 48 ans, 20 mai 1909.	Respiration saccadée au sommet gauche. Ren- tre à l'hôpital pour les douleurs.	au 1/200	Malade, lit n° 6 du service du professeur Dieulafoy Intra-dermo-réaction faite 2 mois avant dans le service du Dr Josué, était positive. Les dou- leurs disparaissent par le traitement : piqûres au cacodylate de soude.	Réaction très intense, apparaît 3 heures après instillation. Durée 5 jours.
34	X., 16 ans, 15 juin 1909.	Respiration dure et sub- matité du sommet droit.	à 1/200	Lit n° 11 bis du service du professeur Dieulafoy.	Réaction moyenne qui apparaît 6 heures après.
36	X., 22 ans, 20 mai 1909.	Paludisme. Syphilis.	au 1/400	Lit n° 12 du service du professeur Dieulafoy. Examen de crachats, négative.	Réaction négative.
37	MILL., 22 ans (obs. de Dr J. Baur).	Antécédents : pleurésie gauche ancienne. Signes cliniques actuels. Bron- chite aiguë généralisée, tenace. Bactériologie et radioscopie négatives.		Ophthalmo-diagnostic à 1/100.	40 novembre 1907. — 4 goutte. OD. 11. — Réaction positive moyen- ne. Durée 6 jours. 4 décembre 1907. — 1 goutte O. S. 15. — Réaction intense La paupière est collée, chémosis. Coryza à gauche, puis généralisé. Sen- sation d'angine. Élévation de température de 4° matin et soir. 6. — Les deux yeux donnent une réaction positive. La caroncule lacrymale droite est manifeste- ment congestionnée. La tem- pérature est normale. 7. — Coryza persiste, l'angine a cédé. 8. — Coryza a disparu, l'œil gauche seul est encore con- gestionné. La réaction dure 12 jours.

ÉTUDE CLINIQUE DE L'OPHTALMO-RÉACTION

Définition. — L'ophtalmo-réaction positive au point de vue clinique est une conjonctivite provoquée par l'instillation dans le cul-de-sac inférieur d'une solution de tuberculine. Etudions, par exemple, une ophtalmo-réaction d'intensité moyenne : l'instillation d'une goutte de la solution de tuberculine dans le cul-de-sac inférieur d'un sujet tuberculeux provoque au bout de 3 à 5 heures un peu de rougeur des caroncules et les rend plus saillantes ; de plus elle rend plus apparentes les auréoles vasculaires normales ; les arborisations de la conjonctive bulbaire se dessinent nettement ; la conjonctive palpébrale inférieure se colore d'un rouge vif, souvent une goutte de mucopus apparaît à l'angle interne de l'œil.

Cinq heures après l'instillation, quelquefois même avant trois heures, dit Calmette, tous les tuberculeux présentent une conjonctivite de la conjonctive palpébrale très apparente. Elle prend une teinte rouge vif et devient le siège d'un œdème plus ou moins intense. La caroncule se gonfle, rougit et se couvre d'un léger exsudat fibrineux. L'injection vasculaire s'accroît peu à peu et s'accompagne de larmoiement. Au bout de six heures la sécrétion fibrineuse devient plus abondante, ses produits se rassemblent en filaments dans le cul-de-sac conjonctival inférieur. Le maximum de la réaction a lieu généralement dans un temps compris

entre 6 et 10 heures. Les sujets n'ont pas de vraies douleurs ; ils se plaignent seulement d'un peu de gêne, de quelques légères cuissons et de troubles oculaires minimes, dont l'importance est en rapport avec l'abondance de l'exsudat. On n'observe pas de chémosis. La température rectale est peu modifiée. Ces phénomènes de conjonctivite s'atténuent et disparaissent au bout d'un temps variable : 18 heures chez les adultes, 24 ou 36 heures chez les enfants. Chez les sujets sains indemnes de tuberculose, l'instillation de tuberculine ne détermine pas ces symptômes. Tout au plus observe-t-on, au bout de 1/2 h. à 3 heures après l'instillation, une légère rougeur qui disparaît bientôt et qui n'est pas suivie de sécrétion fibrineuse, ni de larmoiement. Les phénomènes que nous venons de décrire paraissent assez simples, mais des faits nouveaux, apportés par plusieurs auteurs, ont montré que ces phénomènes en réalité étaient plus complexes que nous ne l'avons dit, et leur étude très détaillée dès lors s'imposait.

Intensité de l'ophtalmo-réaction. — Tout d'abord au point de vue de l'intensité, l'ophtalmo-réaction est extrêmement variable ; la réaction de la conjonctive peut être dans certains cas si minime qu'elle passe inaperçue et qu'on pourrait la méconnaître ; d'autres fois elle prend les allures d'une conjonctivite phlycténulaire avec petites hémorragies conjonctivales. C'est pourquoi, selon le degré de son intensité, quelques auteurs (Wolff-Eissner, Aubaret, Lafon et Aubineau) lui reconnaissent quatre formes : légère, moyenne, intense, très intense ; d'autres auteurs (Comby, Tixier, Vilarrel), réunissant en un seul les deux derniers degrés de l'intensité, ne décrivent que trois formes : légère, moyenne et intense.

Comment se comporte la forme légère ?

Forme légère. — Trois heures après l'instillation apparaît une légère rougeur diffuse sur la conjonctive du tarse inférieur, puis les follicules lymphoïdes deviennent un peu turgescents et les replis du cul-de-sac s'épaississent. La tuméfaction gagne alors les replis semilunaires et les caroncules.

Forme moyenne. — L'hyperémie de la conjonctive tarsienne peut augmenter et atteindre les culs-de-sac ; à la périphérie apparaissent des traînées vasculaires. L'injection est plus marquée au niveau de l'angle interne de l'œil. Le larmolement est abondant et quelques filaments muco-purulents commencent à apparaître, c'est la forme moyenne.

Forme intense. — La forme intense se reconnaît à ce que l'hyperémie est généralisée à toute la conjonctive ; dans tous les cas ces divers phénomènes n'intéresseraient que le réseau vasculaire superficiel et il n'y a pas périkeratite ; donc ni la cornée, ni l'iris, ni les membranes profondes de l'œil n'ont été atteints par ces diverses réactions.

Ensuite la conjonctive palpébrale se dépolit peu à peu, la tuméfaction des culs-de-sac augmente et les gros troncs vasculaires sillonnent le globe oculaire. Il est rare que les diverses régions de la conjonctive subissent une invasion plus rapide. La muqueuse du bulbe s'œdématie au point de paraître chémotique. Le tarse et la caroncule sont également très tuméfiés ; les paupières sont œdématisées, la fente palpébrale se rétrécit. Letulle a observé deux fois la formation de petites ecchymoses sous-conjonctivales au fond des culs-de-sac inférieurs ou sur la conjonctive bulbaire.

Signes physiques. — Les signes physiques sont les sui-

vants : il y a du larmolement insignifiant dans la forme légère, mais très abondant dans la forme intense ; les cils dans les formes moyenne et intense sont agglutinés par la sécrétion fibrineuse et méibomienne et se sont desséchés sur le bord libre des paupières ; enfin il y a surtout de la rougeur qui varie depuis la teinte légèrement rosée jusqu'au rouge sombre.

Signes fonctionnels. — Quant aux signes fonctionnels, voici en quoi ils consistent : dans la forme légère on ne peut guère les constater, car ils sont extrêmement minimes ; il n'y a guère qu'un peu de gêne ; dans la forme moyenne, on peut observer un peu de picotement et le sujet accuse une sensation d'un corps étranger ; dans les formes intenses ces symptômes augmentent au point de devenir de la photophobie et une sensation de gravier. Quelquefois, mais assez rarement, on peut noter une céphalée assez vive, accompagnée de douleurs à caractère névralgique qui s'irradient vers le front et la face.

Date de l'apparition de l'ophtalmo-réaction. — La date de l'apparition de l'ophtalmo-réaction varie avec chaque individu. Nos observations personnelles nous ont permis de remarquer que dans les cas positifs, la réaction commençait trois à cinq heures après l'instillation d'une goutte de solution à 1/100, à 1/200 et même (une fois) 1/250 ; mais en moyenne il ne faut pas espérer la voir avant 5 à 8 heures. Les observations de Citron, Wolff, Léon Petit, Lautier et bien d'autres tendraient à faire croire que la réaction est plus tardive. Ces auteurs disent ne l'avoir vue qu'au bout de 12 à 24 heures. Voici enfin une statistique (due à MM. Raviart, Lorthinois, Gayet et Gonnac) qui permettra de se

faire une opinion sur cette importante question : dans une série de 260 cas, le résultat de l'ophtalmo-réaction est apparu 149 fois au bout de 24 heures, 38 fois au bout de 48 heures et 7 fois au bout de 72 heures.

Une deuxième série de 335 cas a donné les chiffres suivants : 117 fois au bout de 24 heures et 35 fois au bout de 48 heures. Audéaud de Genève, sur 31 cas, cite 6 cas d'apparition tardive. Fourmentin et Lautier citent 2 cas d'apparition d'ophtalmo-réaction après 48 heures.

La conclusion qu'il convient de tirer de tout cela c'est qu'il est très important d'examiner l'œil du sujet au moins pendant trois jours avant d'affirmer que l'ophtalmo-réaction est négative.

De la sorte on peut éviter les erreurs.

L'apparition de l'ophtalmo-réaction se fait généralement sans élévation de température ; toutefois les observateurs ont pu constater dans quelques cas, très rares d'ailleurs, une légère hyperthermie de 0°2 à 0°8 dans les cas positifs et de 0°1 à 0°2 dans les cas négatifs. Nous savons que même les personnes bien portantes présentent facilement des oscillations de température et nous ne croyons pas que l'ophtalmo-réaction soit capable de produire des phénomènes généraux.

Evolution de l'ophtalmo-réaction. — De même que l'apparition, l'évolution de l'ophtalmo-réaction est variable et, selon sa rapidité, elle peut être précoce, normale, retardée et prolongée. Les non tuberculeux ne réagissent pas ; cependant on peut noter quelquefois un peu de rougeur qui disparaît au bout de deux à trois heures. Chez les tuberculeux les phénomènes durent environ 18 heures s'il s'agit d'un

enfant et de 24 à 48 heures s'il s'agit d'un adulte. C'est une évolution normale. Maintenant on a vu souvent l'ophtalmo-réaction disparaître au bout de 10 heures et même avant : c'est une évolution précoce. Cependant il y a des cas où les phénomènes ont une durée bien plus longue. Chez un de nos malades, c'était encore visible le treizième jour. Lautier cite 28 observations dans lesquelles l'ophtalmo-réaction était apparente après 7 et 14 jours ; il y eut même 4 cas où elle dépassa 15 jours et 1 cas où elle atteignit trois semaines. MM. Raviart, Lorthinois, Gayet et Gonnac rapportent 33 cas dont la durée fut 4 jours, 23 cas de 7 à 8 jours. Renon donne une observation dans laquelle l'ophtalmo-réaction se prolongea 45 jours. Prevel, dans sa thèse, rappelle une observation très intéressante d'une infirmière chez laquelle l'ophtalmo-réaction positive se prolongea pendant 5 mois avec des alternatives d'exacerbation coïncidant avec les époques menstruelles. Mais tous ces chiffres ont trait à des cas anormaux ; nous en parlerons au chapitre des accidents.

Ophtalmo-réaction en séries. — Quelques observateurs dans des cas douteux firent de nouvelles instillations sur l'œil encore indemne de manœuvre et même sur l'œil qui avait déjà servi en premier lieu à l'ophtalmo-réaction ; ils remarquèrent alors que dans un certain nombre de cas l'ophtalmo-réaction positive se produisait à la 2^e et 3^e instillation de tuberculine ; l'instillation se faisait aux mêmes doses. D'après Comby, l'ophtalmo-réaction peut être répétée indéfiniment chez les mêmes malades, elle donnera toujours le même résultat. A plusieurs reprises, il pratiqua des instillations chez des jeunes enfants, les uns à quelques jours,

les autres à quelques mois d'intervalle. Les enfants qui n'avaient pas réagi aux premières instillations, ont continué à donner des résultats négatifs ; chez les autres il a pu constater que l'intensité de l'ophtalmo-réaction était constante. Cette dernière affirmation, concernant l'intensité de l'ophtalmo-réaction, est contredite par MM. Mongour et Londe. Ces auteurs prétendent que la deuxième réaction est souvent plus intense ; c'est également l'opinion de MM. Desmaret et F. Arloing. Ceux-ci ont vu que les instillations successives occasionnaient des réactions d'intensité croissante ; ils ont vu également que dans quelques cas la réaction ne s'était produite qu'après plusieurs instillations. Il faut remarquer que Griffon et Méry avaient signalé ce phénomène le 6 décembre 1907 à la Société des hôpitaux de Paris. Ces cas seraient même très fréquents d'après Klinnerberger qui prétend que la réinstillation de tuberculine sur le même œil donnerait 78 0/0 de résultats positifs, alors que la première instillation avait donné un résultat négatif. M. Dufour donne une explication très étendue de ce phénomène. Il admet que la première instillation crée au niveau de l'œil une anaphylaxie exclusivement locale, et cela n'a pas lieu seulement chez les tuberculeux, mais également chez les sujets sains. L'anaphylaxie peut être générale d'après lui en cas d'instillation antérieure dans les deux yeux. Voici les conclusions de ses expériences :

1° Si une instillation est faite à chaque œil et si le résultat est positif on voit une intensité à peu près égale à chaque œil.

2° Si deux instillations sont faites sur le même œil, on peut observer en premier un résultat négatif et ensuite un résultat positif.

3° Si trois instillations sont alternativement faites dans les deux yeux, on pourra observer un résultat négatif à la première instillation et un résultat positif à la troisième ; le résultat positif étant obtenu sur l'œil qui aura reçu deux instillations.

Lafon cite quatre observations dans lesquelles deux fois l'ophtalmo-réaction fut positive à la deuxième instillation et deux fois elle fut négative après plusieurs instillations.

Des expérimentations de même nature ont été faites sur les animaux par Vallée. Cet auteur conclut que les instillations répétées déterminent, en général, des réactions de plus en plus intenses, tout au moins chez les animaux tuberculeux, car les animaux sains n'ont point paru être incommodés par des instillations successives. Wolff-Eissner prétend que les instillations nombreuses déterminent une sensibilité plus grande de la conjonctive à la tuberculine, et c'est pourquoi il ne faut jamais refaire une instillation sur l'œil non employé.

De ces nombreuses observations il résulte que chez les tuberculeux l'ophtalmo-réaction faite sur un œil, rend la conjonctive de l'autre œil plus sensible à la tuberculine. Des faits de cette nature ont déjà été prouvés par Griffon et Citron. J. Baur explique cette sensibilité des deux yeux par une hypothèse ingénieuse ; il admet que ce sont les voies lacrymales et les fosses nasales qui en sont conducteurs (cette hypothèse s'appuie sur l'observation n° 37, que nous lui empruntons). Les formes de l'ophtalmo-réaction secondaire sont absolument pareilles à celles de l'ophtalmo-réaction primitive.

Avant de finir cette étude de pathogénie de l'ophtalmo-

réaction, il convient de dire quelques mots de la réviviscence de l'ophtalmo-réaction sous l'influence d'une réaction générale à la tuberculine. Ces phénomènes ont été signalés en premier lieu par Slatinéanu et Guérin ; depuis on les a observés assez fréquemment. Voici le fait en résumé : un malade reçoit une instillation qui détermine une ophtalmo-réaction positive ; au bout d'un certain temps, un mois par exemple, on lui fait une injection sous-cutanée de tuberculine et immédiatement une nouvelle ophtalmo-réaction, spontanée cette fois, apparaît, et assez souvent avec une intensité plus grande que celle de la première. Ces phénomènes nous les avons observés sur la malade dont nous rapportons l'observation (n° 30). Mais ce phénomène peut encore être plus compliqué. Dans une observation rapportée par Kuss : la première instillation chez un tuberculeux latent était négative, sous l'influence des injections successivement progressives de tuberculine il a vu apparaître l'ophtalmo-réaction positive sur l'œil qui n'avait point réagi la première fois.

Ophtalmo-réaction récidivante. — Plusieurs auteurs ont vu l'ophtalmo-réaction récidiver sans aucune cause. C'est ainsi que Lautier, dans deux observations qu'il rapporte, dit que l'ophtalmo-réaction s'est montrée de nouveau au moment de l'agonie, fort longtemps après l'instillation initiale. La première concerne un nègre tuberculeux, chez lequel une instillation de tuberculine à 1/100 avait déterminé une ophtalmo-réaction positive de forme moyenne ; une nouvelle ophtalmo-réaction se montra spontanément chez lui trois semaines après, et fut plus intense que la première ; cette ophtalmo-réaction ne précéda la mort que de cinq jours. La deuxième observation est celle d'une femme tuber-

culeuse avec cirrhose hépatique et ascite ; cette femme, après instillation de tuberculine, avait eu une ophtalmo-réaction d'intensité moyenne. Deux mois après celle-ci et quinze jours avant la mort, elle présenta une ophtalmo-réaction plus intense que la première.

M. le professeur de Lapersonne rapporte une observation d'un homme âgé de trente-sept ans, atteint d'ostéo-arthrite tuberculeuse, chez qui la réaction se reproduisit au bout de trois semaines, alors que tout semblait rentré dans l'ordre. Et il se demande si toute infection locale ou générale intercurrente ne pourrait pas, chez un tuberculeux, réveiller ou entretenir la réaction.

Nous-même nous avons observé un cas de réveil de la réaction (obs. n° 29).

Lévy croit que la tuberculine introduite dans l'organisme dans un but thérapeutique serait capable de reproduire l'ophtalmo-réaction. Pour nous il paraît peu probable que des doses si minimes puissent contribuer à ce phénomène.

PATHOGÉNIE DE L'OPHTALMO-RÉACTION

Beaucoup d'auteurs jusqu'à présent ont cherché à expliquer la nature de la réaction de la conjonctive à la tuberculine chez les tuberculeux. Il semble bien que cette réaction soit de la même nature que celles que l'on observe dans les autres tissus dans les mêmes conditions, qu'il s'agisse de la peau ou des muqueuses ; elles seraient toutes des modalités d'un même moyen de défense de l'organisme.

MM. Meyer, Ransom, Roux, Wasserman et d'autres auteurs encore ont montré, à propos du tétanos, que des anticorps se formaient, non seulement dans les cellules en contact direct avec les microbes ou leur toxine, mais encore dans les cellules qui en sont le plus éloignées ; la formation des anticorps en dehors du foyer malade est donc un des principaux facteurs qui contribuent à l'auto-immunisation de l'organisme. La plus grande partie de l'énergie des cellules est destinée à combattre l'ennemi. MM. Wassermann et Bruck, se basant sur plusieurs expériences, disent que lorsqu'on fait une injection sous-cutanée de tuberculine, celle-ci se dirige vers les foyers tuberculeux, attirée par l'antituberculine qui s'est formée au point de pénétration d'antigène de toxines tuberculeuses.

MM. von Pirket et Calmette, au cours de leurs expériences sur la tuberculine, ont montré que toutes les cellules de l'organisme réagissent à différents degrés à cette tuberculine, par conséquent qu'elles ont toutes une sensibilité

spécifique vis-à-vis de celle-ci. A cette sensibilité spécifique exagérée M. le professeur Richet a donné le nom d'anaphylaxie.

Wolff-Eissner donne une autre explication. Pour cet auteur ce ne sont pas les toxines, mais bien les endotoxines qui provoquent les réactions. La tuberculine contient en grande quantité des détritits de bacilles de Koch qui grâce à leurs proportions si minimes s'insinuent à travers les filtres les plus parfaits (c'est du moins ce que Pick a démontré pour la tuberculine employée par Stadelmann). D'après Wolff-Eissner, ces bacilles et leurs détritits arrivant sur la conjonctive se trouvent en contact avec des cellules qui ont une sensibilité spécifique exagérée et qui se mettent à produire les anticorps. Il se passe alors un phénomène de bactériolyse au cours duquel les endotoxines sont mises en liberté. Ce phénomène représentant l'effort des fonctions des éléments cellulaires s'accompagne nécessairement d'une réaction inflammatoire. Les détails de ce processus peuvent varier, mais sa base est un phénomène biologique de très haute importance, c'est-à-dire l'auto-immunisation de l'organisme.

Les recherches de Margagalli et Figari dans le laboratoire de Marogliano démontrent que l'organisme atteint de tuberculose est capable de produire des bactériolysines spécifiques.

Dans l'organisme sain on ne les trouve pas.

Quand l'organisme est atteint, il commence à les élaborer.

D'où il est compréhensible que l'ophtalmo-réaction ne s'obtient pas chez les sains qui ne possèdent pas les antitoxines. Pour M. Arloing, l'ophtalmo-réaction se réduit à un acte vaso-moteur : la tuberculine, substance très vaso-

dilatatrice, produit ce phénomène d'ophtalmo-réaction chez le sujet sain, soumis à l'intoxication tuberculeuse, qui a sensibilisé leurs centres nerveux vaso-dilatateurs.

Pour MM. Citron, Micheli, Quarelli, l'ophtalmo-réaction n'est qu'une production locale d'anticorps déterminée par l'absorption de tuberculine, substance agissant comme antigène.

Les théories que nous venons de passer en revue sont toutes incomplètes ; les unes s'appuient sur l'anaphylaxie, les autres sur la vaso-dilatation ou la présence d'anticorps dans l'organisme ; mais elles n'arrivent pas à donner l'explication complète de la pathogénie de l'ophtalmo-réaction. Car, d'une part, il y a des faits qui les contredisent et, d'autre part, il y a des faits qu'elles passent sous silence.

Pour nous, voici comment nous comprenons les choses : nous allons suivre pas à pas les différents phénomènes qui se manifestent au cours d'une ophtalmo-réaction et nous allons les étudier histologiquement et cliniquement. De cette étude sortira logiquement l'explication qui nous paraît la plus juste. Déposons une goutte de tuberculine sur la conjonctive d'un sujet tuberculeux (non cachectique). Une ou deux heures après, mais avant toute manifestation clinique, nous voyons, en examinant des larmes, apparaître des globules blancs. Si nous avons déposé, au lieu de tuberculine, une colonie de bacilles de Koch, le même phénomène se serait produit. Arrivés à la conjonctive, les globules blancs se mettent immédiatement au service de l'organisme en vue de le défendre. Ils sécrètent les produits sur la nature desquels il n'est guère possible de se prononcer, mais que nous aurions une tendance à croire de la classe des cytases.

Ces produits ont des propriétés vaso-dilatatrices qui se manifestent par l'hyperémie de la conjonctive. La rapidité de la réaction conjonctivale dépendra de l'attraction des globules blancs, et nous pourrons observer une réaction immédiate ou tardive.

L'apparition des globules dépendra du degré de résistance du sujet et de sa sensibilité spécifique à la tuberculine. Si l'on se trouve en présence d'un sujet, tuberculeux depuis un certain temps mais encore vigoureux, son organisme sera plus apte à la défense que celui d'un autre sujet tuberculeux également, présentant les mêmes lésions, mais dont l'état général est mauvais.

Dans le premier cas la réaction sera intense et immédiate, dans le second elle sera faible et tardive.

Un autre facteur de la sensibilité leucocytaire vis-à-vis de la tuberculine est la virulence et la quantité des toxines ; dans un organisme contenant peu de toxines tuberculeuses, les leucocytes sensibilisés réagiront fortement à une première attaque de l'ennemi, tandis que au contraire, dans un organisme saturé de toxines, les leucocytes seront beaucoup moins impressionnés par la quantité relativement faible de tuberculine apportée. Appelons A la quantité de toxines de l'organisme, B la quantité de toxines apportée (par l'instillation). Plus le rapport $\frac{A}{B}$ sera petit, plus la réaction sera vigoureuse ; au contraire plus $\frac{A}{B}$ sera grand, plus la réaction sera faible et tardive. La virulence des bacilles est un facteur qui influe grandement sur l'intensité de réaction. Cette virulence est très variable selon la maladie : tantôt assez faible,

tantôt assez forte pour déterminer la mort rapidement Et nous pouvons nous rendre compte de cette différence par l'expérimentation en injectant chez le même sujet des tuberculines de toxicité plus grande ou plus atténuée. Les réactions les plus fortes correspondront aux tuberculines les plus toxiques.

Prevel émet l'hypothèse que l'état de polynucléose a une grande influence sur la production de l'intensité de l'ophtalmo-réaction.

En somme, qu'il s'agisse de la défense leucocytaire de Metchnikoff ou de l'opsonisation de Wright, le résultat est toujours le même, et ce n'est pas seulement dans l'infection tuberculeuse que nous voyons l'organisme se défendre, mais aussi dans les autres infections. C'est pourquoi l'on pouvait penser que le mode propre de défense constitué par l'ophtalmo-réaction spécial à la tuberculine pouvait être retrouvé dans les autres infections ; et cela était, puisque peu de temps après Calmette, Chantemesse, généralisant la méthode, faisait servir l'ophtalmo-réaction au diagnostic de la fièvre typhoïde.

Stiemon et Vallée et Wladimirof entreprirent ensuite l'étude de l'ophtalmo-réaction à la malléine.

LES ACCIDENTS ET LES CONTRE-INDICATIONS DE L'OPHTALMO-RÉACTION

De tous les reproches que l'on pourrait faire à cette méthode, le plus grave concerne les complications oculaires qu'elle a causées. Celles-ci ont été assez graves pour que l'abandon de la méthode ait été envisagé. La plus grande part de ces accidents était due à la technique employée, mais il y a des cas où les complications sont survenues indépendamment de la technique et de la faute de l'expérimentateur.

Nous passerons en revue d'abord les différents accidents qu'elle a causés et les conditions dans lesquelles ils se sont produits, et cela nous permettra d'établir les contre-indications de l'ophtalmo-réaction.

Entre la conjonctive et le système irido-choroïdien, les communications vasculaires sont peu importantes, mais cependant elles existent, dit Wolff-Eissner, et l'injection peut se propager aux vaisseaux péricornéens. On peut négliger l'absorption de la tuberculine par les voies lymphatiques, d'après le même auteur. Celle-ci, très facile pour les médicaments (atropine, iodure), est à peu près nulle pour les substances albuminoïdes. Malgré ces dispositions anatomiques bien séparées, la réaction inflammatoire due à la tuberculine a pu se propager quelquefois et plusieurs auteurs ont observé des accidents. Il est vrai que par rapport aux instillations faites leur nombre n'est pas très grand, mais ils existent dans la littérature médicale au nombre d'une

centaine. Ils comprennent tous les degrés, depuis la réaction violente de longue durée, jusqu'au désastre irréparable. Les conjonctivites phlycténulaires sont les plus nombreuses, mais il y a aussi des conjonctivites rebelles, des ulcérations de la cornée, des kératites graves, des iritis et un cas de cécité presque complète. Dans une observation de Barbier, la vue fut très compromise à la suite de l'ophtalmo-réaction à 1/100 qui amena chez un enfant une grave conjunctivo-kératite de trois mois de durée. Dufour rapporte deux cas de conjonctivite subaiguë chez deux malades, âgés de 26 et 38 ans. Cette complication persistait encore 16 et 28 jours après l'instillation. Sydney-Stephenson a observé trois cas de conjonctivite folliculaire. Terrien rapporte l'observation d'une conjonctivite consécutive à l'ophtalmo-réaction qui avait duré plus de deux mois et fini par prendre l'aspect d'une conjonctivite tuberculeuse. Renon, sur 15 ophtalmo-réactions positives, a observé trois fois des accidents du côté de l'œil : une conjonctivite prolongée, une kératite interstitielle étendue avec iritis compliquée d'adhérences. Kalt a rapporté à la Société d'ophtalmologie de Paris (8 octobre 1907) deux accidents assez graves dus à l'ophtalmo-réaction. Un cas concerne un homme âgé de 46 ans atteint depuis six mois d'irido-choroïdite de l'œil droit et de scléro-kératite de l'œil gauche, chez qui l'instillation d'une goutte à 1/100 fut suivie d'hyperémie de la conjonctive ; mais ensuite l'infiltration de la sclérotique et de la cornée augmenta d'une façon considérable dans l'œil instillé. La vision fut bientôt réduite à la perception lumineuse et l'autre œil n'eut aucune réaction.

Dans un autre cas rapporté par Kalt, il s'agissait d'un

enfant atteint d'iritis tuberculeuse ; l'instillation de tuberculine amena au bout de huit jours une poussée sérieuse que l'évolution, jusqu'alors bénigne, de la maladie ne faisait pas prévoir. Lesné, sur 150 ophtalmo-réactions chez les enfants, n'a observé qu'une seule fois une conjonctivite purulente qui a guéri complètement. Il a adopté à la suite une solution plus étendue et n'a plus eu d'accidents.

M. le professeur de Lapersonne rapporte sept cas de complications dont deux avec complications intra-oculaires assez graves, avec retentissement irido-cyclique, voici dans quels termes : « Dans un cas, il s'agissait d'un myope de haut degré ; dans un autre, d'un homme présentant d'anciennes lésions iritiques. L'un et l'autre étaient des sujets âgés : la femme, 45 ans, mais paraissant davantage ; l'homme, 64 ans. » Cassoute, Citron et Lautier mentionnent quelques cas de conjonctivites purulentes et de kérato-conjonctivites rebelles. Reclus et Bazy donnent les observations de deux malades, chez lesquelles l'ophtalmo-réaction, après s'être atténuée, reprit une intensité nouvelle et se compliqua dans un cas d'ulcération cornéenne. Prouff a vu une épisclérite partielle durant quatre semaines. Des conjonctivites phlycténulaires ont été observées par Eppenstein, Fromaget, Courmont et Doret. Poulard et Trousseau font des réserves sur les conséquences de l'ophtalmo-réaction ; et Poulard a vu se produire des conjonctivites et des lésions cornéennes à la suite de ce procédé. Schultz-Zelmden entreprit un grand nombre d'expériences de contrôle sur l'ophtalmo-réaction. Il se servit d'une seule et même tuberculine (ancienne tuberculine de Koch) en solution à 1/100. Ses recherches portaient sur deux

groupes de malades. Dans le premier rentraient les malades tuberculeux ou suspects de tuberculose, et dans le second les malades de sa clinique ophtalmologique. De ses expériences il conclut qu'il ne trouve pas de raison sérieuse pour condamner, par crainte d'une action nocive, l'emploi de l'ophtalmo-réaction en tant que procédé diagnostique, ni même pour admettre l'opinion d'après laquelle l'ophtalmo-réaction serait contre-indiquée dans toutes les affections oculaires en général.

M. Waldstein, au contraire, se basant sur ses observations, conclut que la conjonctive malade réagit d'une façon plus forte et plus dangereuse que la conjonctive saine ; et il a vu des cas où les phénomènes consécutifs à la réaction ont été très graves et souvent il a pu assister à l'aggravation des affections oculaires.

Van Durme et Stocké citent cinq cas de complications tardives plus ou moins graves. Ces lésions se rapprochaient du type de conjonctivite phlycténulaire, mais s'en distinguent par la forme allongée et plate de leurs nodosités et par leur ombilication centrale qui ne s'ulcère jamais. Ces nodosités s'accompagnent d'une injection périkeratique et quelquefois directe. Des phénomènes analogues ont été observés dans un cas par Prevel.

Au point de vue des accidents dans nos observations personnelles, nous n'avons à signaler que 4 cas dans lesquels la réaction s'est prolongée ou a reparu soit spontanément (n° 5, 29, 31), soit après une sous-cuti-réaction (n° 30).

Dans la dernière observation, sous l'influence d'une injection sous-cutanée de tuberculine, postérieure à l'ophtalmo-réaction, nous avons vu apparaître des troubles cor-

néens et une légère érosion du limbe, accidents qui ont persisté pendant un mois.

Pour la malade (obs. 31) qui trois mois après l'instillation a présenté les mêmes lésions que sur l'œil malade, faut-il encore faire des réserves ? La malade ayant un lupus du nez bilatéral avec poussée de kérato-conjonctivite à droite, il n'y a rien d'impossible à ce que l'œil gauche pût se prendre à son tour. Ces accidents ne sont d'ailleurs produits qu'avec l'instillation à 1 0/0.

On a essayé d'expliquer ces réactions anormales et compliquées par l'action surajoutée de microbes, qui se trouvent d'habitude sur la peau ou sur des muqueuses, dont l'action se trouverait exaltée sur un terrain préparé par l'instillation. Mais dans la plupart des cas, comme l'a prouvé M. le professeur de Lapersonne, le résultat des examens microscopiques était nul, sauf la découverte dans certains cas des saprophytes vulgaires ; une fois seulement on trouva en grande abondance des bacilles de Weeks. Donc quelques cas de complications peuvent être expliqués ainsi. Maintenant nous avons pu remarquer que en diminuant les doses de tuberculine, on diminue les chances de danger, et que les complications les plus graves se sont produites chez des personnes qui ont eu des lésions oculaires récentes ou anciennes.

On peut classer les accidents en deux groupes : accidents locaux et accidents généraux. Accidents locaux qui peuvent suivre immédiatement l'instillation de tuberculine ou paraître bien plus tard. Les complications d'ordre général sont, on peut dire, presque exceptionnelles.

Pourtant Lautier rapporte six observations, où il lui

a semblé voir que l'ophtalmo-réaction a produit une recrudescence grave de la maladie et a même causé la mort dans deux cas. Nous croyons qu'il ne s'agit que d'une coïncidence.

En nous basant sur les conditions dans lesquelles les accidents dus à l'ophtalmo-réaction sont survenus, nous pouvons émettre des contre-indications, qui suivies strictement pourront, sinon les supprimer complètement, du moins atténuer leur gravité.

1° On ne devrait jamais pratiquer l'ophtalmo-réaction sans examen préalable et minutieux des yeux.

S'abstenir si le sujet présente des lésions oculaires anciennes ou récentes, qu'elles soient de nature tuberculeuse ou non.

2° Ne pas l'employer chez les individus âgés, chez lesquels, comme dit M. le professeur de Lapersonne, trop d'éléments sont réunis pour fausser les résultats, la réaction est moins franche, et si les accidents se produisent, ils guérissent plus difficilement.

3° Ne pas l'employer chez les personnes présentant des lésions du système nerveux central (observations de MM. Achard et Feuillé), chez lesquelles le défaut d'occlusion des paupières et l'affaiblissement de la défense des muqueuses peuvent causer des accidents.

Nous pourrions ajouter encore, qu'il ne faut jamais pratiquer l'injection sous-cutanée de tuberculine chez les personnes qui ont présenté l'ophtalmo-réaction positive.

Quand la réaction est devenue manifeste, il est prudent d'arrêter la conjonctivite par les moyens thérapeutiques. M. le professeur de Lapersonne propose, pour combattre le

réactions violentes, les instillations d'argyrol à 2 0/0 à la dose d'une goutte ; trois ou quatre fois par jour, associées aux lavages avec une solution de cyanure de mercure à 1/5000.

Wolff-Eissner préconise dans les mêmes cas l'application de compresses d'eau boriquée et combat les sensations pénibles de l'œil par l'instillation d'une goutte de cocaïne à 3/100 et d'adrénaline à 1/1000.

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'OPHTALMO-RÉACTION

Pour que l'ophtalmo-réaction ait une valeur incontestable de diagnostic de tuberculose, elle doit remplir trois conditions :

A. — Se manifester dans tous les cas de lésions tuberculeuses ;

B. — N'être pas provoquée par des lésions d'une autre nature ;

C. — Ne pas se manifester en présence d'une affection oculaire non tuberculeuse et en l'absence de toute localisation de tuberculose dans l'organisme.

Nous allons passer en revue ces trois conditions et voir si elles sont remplies.

1° L'ophtalmo-réaction se manifeste-t-elle dans tous les cas de tuberculose ? — Avant de répondre à cette question, nous croyons bon d'étudier comment se comporte l'ophtalmo-réaction dans la tuberculose expérimentale. Lignières conclut d'une série d'expériences sur les animaux tuberculeux (bovidés) que l'ophtalmo-réaction est rapide et très sensible ; les expériences de Vallée confirment celles de Lignières et il conclut qu'elle est capable de rendre de réels services à l'art vétérinaire. Nobécourt et Mantoux ont étudié la valeur de l'ophtalmo-réaction en expérimentant sur des lapins : sur 15 animaux ils n'obtinrent que 7 fois la réaction positive. En apparence cette proportion paraît assez faible, mais en réalité elle n'a rien qui doit nous surprendre. Les résultats

négatifs se manifestèrent sur les lapins qui avaient été inoculés primitivement par l'injection intra-veineuse, ou par la voie stomacale.

On peut supposer que les premiers, ceux qui avaient subi une infection très forte, comparable à la granulie et que les autres, ayant reçu leur injection stomacale, n'avaient point été infectés. Les mêmes expériences avaient été déjà faites par Calmette, Breton et Petit. Ces auteurs, opérant par voie veineuse, inoculèrent à des lapins des doses de tuberculine variant de 0 gr.002 à 0 gr. 006, et ils observèrent des ophtalmo-réactions plus ou moins intenses. Lorsqu'ils injectèrent des doses plus fortes de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 l'ophtalmo-réaction ne se manifesta pas, et les animaux succombèrent rapidement 24 heures après l'injection,

De toutes ces expériences, nous pouvons conclure que l'ophtalmo-réaction se manifeste de la même façon, que ce soit dans le laboratoire ou dans la clinique : les tuberculeux gravement atteints, soit de tuberculose suraiguë, soit chronique, arrivée à la période terminale, ne réagissent pas à la tuberculine :

L'ophtalmo-réaction se manifeste-t-elle en clinique dans tous les cas de tuberculose ? — Dans la tuberculose pulmonaire Wolff-Eissner donne la proportion suivante des résultats de réactions positives : 70 0/0 dans la première période, 60 0/0 dans la deuxième période et 24 0/0 dans la troisième période. Quelques auteurs donnent des résultats différents : tantôt plus grands, tantôt moindres. L'ophtalmo-réaction donne aussi des résultats dans les autres formes de tuberculose. Dans la tuberculose viscérale, le diagnostic indiqué par l'ophtalmo-réaction est généralement exact.

De même dans la tuberculose osseuse ou ganglionnaire. Cependant, dit Wolff-Eissner, s'il y a des lésions avec fistules, il faut moins se fier à la réaction.

Déborde (de Lille) cite le cas d'un enfant atteint de diarrhée ayant réagi, bien que n'ayant aucun signe clinique de bacillose.

A l'autopsie on trouve une tuberculose avancée des trois premières vertèbres dorsales. Dans la tuberculose cutanée, qu'il s'agisse de lupus de la face, ou de lésions des membres, le diagnostic par l'ophtalmo-réaction, même lorsqu'on emploie des solutions très faibles, est également exact (de Beurmann).

La faible proportion, 24 0/0 d'ophtalmo-réaction chez les tuberculeux à la troisième période, s'explique aisément par la grande cachexie de ces sujets d'abord, et ensuite par la sursaturation de leur organisme par les toxines. L'ophtalmo-réaction manque aussi souvent dans les maladies tuberculeuses suraiguës (granulie, méningite tuberculeuse). D'ailleurs il faut savoir que l'organisme de ces sujets est dans un tel état de déchéance qu'ils sont souvent même incapables de réagir à une injection sous-cutanée de tuberculine et quelquefois à des attaques plus violentes, comme de l'essence de térébenthine, lorsque l'on a tenté de provoquer chez eux des abcès de fixation. Quelques auteurs cependant ont observé la réaction positive dans les cas de tuberculose cachectique et même chez des malades atteints de méningite. C'est ainsi que Comby, employant une solution de tuberculine à 1/200, a toujours obtenu la réaction positive chez les enfants cachectiques prêts à mourir et chez d'autres enfants, atteints de méningite tuberculeuse.

Mais chez ces malades arrivés à cette période de leur

maladie, l'ophtalmo-réaction n'est pas très utile, étant donné que d'habitude ils présentent les signes cliniques qui ne laissent aucun doute sur leur maladie. Pourtant, dans les cas de cancer du poumon au début où le diagnostic est souvent difficile, l'ophtalmo-réaction peut rendre de très grands services. Ajoutons à l'appui de cette assertion que dans quatre cas notamment les autopsies ont pleinement donné raison à l'ophtalmo-réaction.

2° **L'ophtalmo-réaction est-elle provoquée dans les lésions non tuberculeuses et chez les sujets sains ?** — C'est ce que de nombreux auteurs ont cherché et quelques-uns d'entre eux ont formulé contre cette méthode des critiques, que nous allons passer en revue. De ces critiques, les unes sont fondées sur des expériences, elles sont dues surtout à F. Arloing ; les autres basées sur la clinique, viennent d'un grand nombre d'expérimentateurs. Voici d'abord la première. F. Arloing ayant inoculé à des lapins des cultures de bacilles d'Eberth, de streptocoques, ou de Lœfler, leur instilla ensuite une goutte de tuberculine et observa que ces animaux réagissaient comme s'ils étaient tuberculeux ; il en tira la conclusion que l'ophtalmo-réaction n'avait pas cette valeur spécifique et absolue qu'on lui avait attribuée jusqu'alors vis-à-vis de la tuberculine. Ses affirmations parurent suffisamment graves de conséquences pour que d'autres observateurs contrôlassent ces expériences. Calmette et Guérin entreprirent donc une série d'expériences de contrôle, dont ils donnèrent les résultats à la Société de biologie le 23 mai 1908. Ils n'avaient jamais pu retrouver les réactions qu'avait observées F. Arloing, sauf pourtant chez les lapins inoculés avec une culture d'Eberth, et

encore cette réaction n'avait point les caractères nets de la réaction positive, puisqu'elle présentait une rougeur précoce, fugace, et n'était pas accompagnée d'exsudats fibreux.

Les objections basées sur la clinique et émanant de plusieurs expérimentateurs, doivent également subir une sévère critique. Arloing et Debombourg ont remarqué que les sujets syphilitiques, en pleine période secondaire, réagissaient souvent à la tuberculine. Courmont, sans nier ce qu'a vu Arloing, fait remarquer que souvent la tuberculose et la syphilis coexistent ensemble chez le même individu.

Quant à la fréquence de la réaction chez les typhiques, elle est assez rare, puisque Wolff-Eissner cite 8 résultats négatifs sur 8 cas. Cohn, Luxemberger et plusieurs autres notent son inconstance. Nous avons pu réunir 86 cas concernant les typhiques où 14 malades seulement réagirent. Chez les individus atteints d'infections staphylococciques la réaction est rare ; ainsi sur 24 observations dues à Petit, Lautier et Digmoglou on n'a pu recueillir aucun fait. Fedinski a pratiqué la réaction chez les enfants atteints de scarlatine ou de rougeole ou d'autres différentes maladies contagieuses (120 observations), et il n'a eu des résultats positifs que dans les cas où il y avait les signes cliniques de la tuberculose.

L'ophtalmo-réaction a été étudiée par Achard sur plusieurs malades atteints de lésions nerveuses. Chez deux de ces malades, porteurs de paralysie périphérique, la réaction fut positive ; pourtant l'un des deux malades n'était pas cliniquement tuberculeux. Chez ces deux malades la réac-

tion fut plus vive du côté paralysé, ce qui probablement était dû au défaut d'occlusion des paupières et surtout à l'affaiblissement de la défense de la muqueuse oculaire. Mais cette réaction positive chez les non tuberculeux peut s'expliquer par ce que les phénomènes vaso-dilatateurs du côté paralysé sont plus accusés. Voilà pourquoi d'ailleurs nous conseillons de ne pas employer l'ophtalmo-réaction dans ces cas.

Quelques auteurs ont remarqué la fréquence de l'ophtalmo-réaction positive chez les cirrhotiques (Baur, Fourmentin), mais les recherches de Tixier ont démontré qu'il ne faut pas croire que l'infection cirrhotique joue un rôle ; aussi bien chez les malades gonococciques ou atteints de rhumatisme, pour nous la réaction n'est pas plus fréquente en proportion que dans les autres infections. Plusieurs auteurs ont été frappés par ce grand nombre d'ophtalmo-réactions positives que donnent les sujets cliniquement indemnes de tuberculose (Mallet, Souques, Schink, Seiffert, Dufour, Netter). Il paraît difficile d'admettre que l'ophtalmo-réaction puisse être positive chez les individus sains. Nous n'avons qu'à rappeler la très grande fréquence de la tuberculose latente chez l'homme.

D'après les statistiques des anatomo-pathologistes, elle atteint 97 0/0 au-dessus de cinquante ans. Ces lésions tuberculeuses augmentent de fréquence avec l'âge de l'individu. L'ophtalmo-réaction suit presque la même marche. Très rare dans le bas âge, elle augmente au fur et à mesure que l'individu grandit. D'après la statistique de Mme Wollstein (de New-York) sur 1.131 autopsies d'enfants âgés de moins de 4 ans, 185 présentaient des lésions tuberculeuses.

Du nombre total d'autopsies 78 0/0 ont eu lieu sur les enfants âgés de moins d'un an et de ces enfants 120/0 étaient atteints de tuberculose. De tous ceux qui moururent pendant la seconde année, 33 0/0 étaient tuberculeux, chez ceux qui avaient plus de deux ans, 34 0/0 l'étaient. On n'a trouvé aucun cas de tuberculose congénitale.

Ausset a donné une statistique portant sur 300 cas :

De 0 à 3 mois, aucune réaction positive ;

De 0 à 1 an, 15 0/0 de réaction positive ;

De 1 à 2 — 22 0/0 —

De 2 à 3 — 34 0/0 —

De 3 à 4 — 36 0/0 —

De 4 à 5 — 40 0/0 —

De 5 à 6 — 58 0/0 —

De 6 à 7 — 42 0/0 —

De 7 à 8 — 68 0/0 —

De 8 à 9 — 60 0/0 —

De 9 à 15 — 58 0/0 —

Petit et Raviart ont noté que l'ophtalmo-réaction est d'autant plus souvent positive que les malades étaient depuis plus longtemps à l'hôpital ou à l'asile.

3° L'ophtalmo-réaction peut-elle se produire dans les maladies oculaires banales et chez les sujets non porteurs de localisations tuberculeuses ? — Calmette, le premier, a attiré l'attention sur la nécessité qu'il y avait de ne pas pratiquer l'ophtalmo-réaction sur les yeux atteints d'une affection quelconque. D'autres auteurs ne voient pas là un obstacle. Wolff-Eissner la pratique même sur les yeux présentant une conjonctivite simple ou double. Fedienski l'a appliquée dans les mêmes cas. Et chez les malades non

suspects de tuberculose il n'a jamais vu apparaître la réaction positive. Schultz-Selmden, de Brunetière et de Chailous signalent l'absence de réaction chez les malades atteints d'affections banales de l'œil. Sydney-Stephenson rapporte les observations où chez ses malades oculaires il a eu la réaction positive malgré l'absence complète de tuberculose. Ainsi trois réactions positives chez les trois femmes atteintes de choréïdite et trois cas de réactions positives sur 8 cas de kératites interstitielles. Nous croyons que l'ophtalmo-réaction peut rendre des services dans le diagnostic de lésion oculaire, mais il vaut mieux s'abstenir, nous en avons donné nos raisons dans le chapitre des accidents.

Dans nos 36 observations personnelles qui étaient faites au fur et à mesure des besoins de la clinique, nous avons obtenu 30 résultats positifs. Dans plusieurs cas (n^{os} 1, 4, 8, 13, 18, 24, 29), la confirmation a été faite par inoculation au cobaye. Dans d'autres (n^{os} 28, 30), l'injection sous-cutanée de tuberculine est venue confirmer le premier résultat. Dans les 6 résultats négatifs, soit par examen direct (n^{os} 18, 19, 22, 27), soit par le traitement, on a pu constater qu'il s'agissait d'autres lésions. Ainsi de notre étude générale sur la valeur diagnostique de l'ophtalmo-réaction, il résulte que la clinique dans la plupart des cas, sauf quelques exceptions, est d'accord avec l'ophtalmo-réaction, Küss et Armand Delille, sur 600 enfants chez lesquels ils trouvaient les signes d'auscultation de Grancher, ont pratiqué l'ophtalmo-réaction et la réaction fut toujours positive.

Dans 260 observations concernant les autopsies envisagées comme moyens de contrôle des renseignements fournis par l'ophtalmo-réaction, 199 concordaient avec les résul-

tats donnés par la réaction et 61 étaient en discordance. Parmi ces dernières nous pouvons citer les observations de Marcel Labbé, Méry, Sicard et Descomps, Dufour, Lenoble et plusieurs autres. Mais au premier abord la proportion des discordances entre les autopsies et les résultats des réactions qui est si grande, se dissipe au fur et à mesure que nous étudions à fond les observations. Nous avons au cours de notre étude indiqué l'inconstance de la réaction dans les tuberculoses suraiguës et chez les cachectiques et d'autre part nous savons combien il est difficile d'affirmer qu'un sujet n'est pas tuberculeux, parce que à son examen anatomo-pathologique on n'a pu retrouver aucune lésion macroscopiquement tuberculeuse (Landouzy, Laederich).

Souvent les lésions très minimes ont pu passer inaperçues, et dans un cas de Guinon la coupe du poumon faite en tranches minces permit de découvrir un petit foyer isolé, qui était passé inaperçu au premier examen.

Une chose qui nous a frappé, c'est que dans 24 observations où à l'autopsie on a trouvé des lésions tuberculeuses crétaçées encapsulées, l'ophtalmo-réaction était négative. Il résulterait que la réaction positive prouve la présence de la tuberculose active.

De l'étude clinique de l'ophtalmo-réaction, Wolff-Eissner et Teichmann ont cru pouvoir tirer des conclusions lointaines concernant le pronostic de la tuberculose. Chaque tuberculeux fait la réaction à sa manière et les différentes modalités de la réaction sont en relations étroites avec la résistance du sujet. Ainsi ces auteurs ont conclu qu'une forte réaction à la période initiale indiquerait un bon pronostic ; le pronostic serait mauvais en cas de réaction fai-

ble ; à une période avancée de la maladie, le pronostic est d'autant meilleur que la réaction aura été plus forte, et une réaction nulle serait d'un fort mauvais pronostic, présage de la mort.

Ainsi nous pouvons conclure de notre étude sur la valeur diagnostique de l'ophtalmo-réaction que cette dernière constitue un nouvel élément de diagnostic qui doit apporter son appui aux signes cliniques. De plus elle est un excellent moyen de contrôle dans certains diagnostics délicats. Par contre elle perd sa valeur dans les cas de lésions chirurgicales, étant donné qu'une lésion pourrait bien n'être pas tuberculeuse, mais exister chez un malade porteur par ailleurs de localisations tuberculeuses cachées, qui seraient la véritable cause de la réaction positive. Quoi qu'il en soit, nous estimons qu'elle est d'une grande utilité pour le médecin qui, tenant compte à la fois de la technique et de ses contre-indications, pourra avoir des renseignements très précieux.

CONCLUSIONS

L'ophtalmo-réaction à la tuberculine qui a été indiquée par Calmette puis par plusieurs auteurs comme procédé rapide, facile et élégant de diagnostic de la tuberculose, mérite d'être étudiée de près à différents points de vue : technique, dangers, pathogénie invoquée et valeur diagnostique.

1° Une technique uniforme est souhaitable pour l'appréciation des résultats. L'instillation dans le cul-de-sac inférieur d'une goutte de solution de tuberculine de l'Institut Pasteur à 1/200 nous paraît devoir être le meilleur procédé. Chez les hypersensibles scrofuleux et tuberculeux cutanés, il conviendra d'employer des doses plus faibles : 1/300 et 1/400. Dans les cas de réactions douteuses, l'examen cytologique tranchera la question.

L'ophtalmo-réaction ne doit être faite que sur un seul globe oculaire à la fois.

2° Avec les précautions précédentes, les chances de danger paraissent minimes. Cependant il convient de s'abstenir chez les malades porteurs de lésions oculaires récentes ou anciennes, bi ou unilatérales ; chez les vieillards et chez les personnes atteintes d'affections nerveuses centrales ou oculaires périphériques.

3° La pathogénie de la réaction reste encore hypothétique.

Il semble logique d'admettre qu'elle est due à la manifestation d'un véritable acte de défense de l'organisme contre la toxi-infection tuberculeuse.

4° L'ophtalmo-réaction pratiquée d'après les données précédentes et contrôlée dans les cas de doute par le cytodagnostic, paraît être d'une sensibilité très fine et constante. Les expérimentations d'Arloing, Schick et Entz sont insuffisantes pour démontrer la non spécificité de l'ophtalmo-réaction à la tuberculine.

Une ophtalmo-réaction positive permet d'affirmer l'existence chez l'individu qui la présente d'un foyer d'infection tuberculeuse. Les résultats négatifs permettront d'écarter l'hypothèse précédente, à moins qu'il ne s'agisse de formes suraiguës ou de sujets cachectiques.

Ainsi comprise l'ophtalmo-réaction pourra être un adjuvant précieux aux méthodes actuelles de diagnostic de la tuberculose qu'elle doit d'ailleurs compléter sans aspirer ni en remplacer ni en exclure aucune.

Vu :

Le Président de la Thèse,
DE LAPERSONNE.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Achard et Loeper.** — *Société de biologie*. Comptes rendus, 8 décembre 1900, p. 1066.
- Allexandri.** — *Gaz. degli ospedali*, 29 mars 1908.
- Aubaret et Lafont.** — *Gaz. hebdom. des sciences médicales de Bordeaux*, n° 34, 1907.
- Arloing (F.).** — *Société de biologie*, 25 janvier 1908 ; 29 juin 1907.
- Arloing (F.) et Debombourg.** — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, n° 4, 1908.
- Arloing (F.) et Thevenot.** — *Académie des sciences*, 16 mars 1908.
- Aistermann.** — *Société méd. de Lyon*, 16 juin 1908.
- Amoral et Paranhos.** — *Soc. méd. de S. Paulo*, Brésil, 14 décembre 1907.
- Aubaret et Magne.** — *Province médicale*, 12 octobre 1907.
- Aubineau.** — *Annales d'oculistique*, juin 1908.
- Aritigue.** — *Bulletin médical d'Algérie*, 1907, p. 647.
- Ausset.** — *Académie de médecine*, 3 mai 1908 et *Revue de médecine*, n° 4, 1908, p. 363.
- Audéaud.** — *Société méd. de Genève*, 9 octobre 1907.
- Austmand (Otto) Grünsbaun.** — *Proceedings of the Royal Society of medicine*, décembre 1907.
- Ascanazy.** — *Société médicale de Genève*, 9 octobre 1907.
- Barbier.** — *Société médicale des hôpitaux*, 6 décembre 1907.
- Baldwin Edward.** — *The Journal of the Amer. med. ass.*, 1907.
- Bandler.** — *Deutsche mediz. Woch.*, 3 octobre 1907, p. 1629.
- Baur.** — *Revue de tuberculose*, 1908.
- Béco.** — *Société médico-chirurgicale de Liège*, 1907.
- Bayet.** — *Société belge de dermat. et syph.*, 7 novembre 1907.
- Beurmann (de).** — *Société française de dermatologie*, 7 novembre 1907.
- Biey et Magenti.** — *Riforma medica*, 1907.
- Bonnet.** — *Société médic. de Lyon*, 25 novembre 1907.
- Bosc.** — *Pédiatrie pratique*, 1907.
- Benedict.** — *New York Med. Journal*, 1908, p. 1223.
- Bogdanoff O.-R.** — *Rousski Vratch*, 1908, n° 13.
- Buttler.** — *British med. Journal*, 18 avril 1908.

- Brunetière.** — *Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux*, 28 juin 1907.
- Bluemel et Clarus.** — *Mediz. Klinik*, 15 décembre 1907.
- Brissaud.** — *Soc. médic. des hôpitaux*, juin 1907.
- Braga Angelo.** — *Riforma medica*, anno XXIV, n° 7.
- Burnaud.** — *Société méd. de Genève*, 9 octobre 1907.
- Bourget.** — *Société méd. de la Suisse romande*, 31 octobre
- Blache-Siriot.** — *IV^e Congrès de la tuberculose*, Paris, 1908.
- Calmette.** — *Académie des sciences*, 13 juillet 1907.
- *Bull. méd.*, 15 janvier 1908.
- *Revue d'hygiène*, 1908, n° 10.
- *Académie de médecine*, 4 février 1908.
- Calmette, Breton, Petit.** — *Société de biologie*, 12 octobre 1907.
- Calmette, Breton, Petit et Painblan.** — *Presse méd.*, 19 juin et 13 juillet 1907.
- Calzolaji.** — *Gaz. degli ospedali*, 11 août 1907.
- Casper.** — *Société de médecine interne de Berlin*, 22 novembre 1907.
- Cassoute.** — *Archives de médecine des enfants*, n° 4, 1908.
- Chantemesse.** — *Revue générale des sciences*, 30 septembre 1907.
- *Bulletin médical*, 11 avril 1908.
- Chaillous.** — *Soc. d'ophtalmologie de Paris*, 11 juillet 1907.
- Chauffard.** — *Soc. méd. des hôpitaux*, 22 novembre 1907.
- Chile.** — *Rousski Vrach*, 1908, n° 13.
- Christian O.-R.** — *New York med. Journal*, p. 454, 5 septembre 1908.
- Clark.** — *The Journal of the Amer. med. ass.*, 20 juin 1908.
- Citron.** — *Berl. klin. Woch.*, 19 août 1907 ; *Société de méd. int. de Berlin* 20 janvier 1908.
- Combe.** — *Soc. méd. de la Suisse romande*, 31 octobre 1907.
- Comby.** — *Société médicale*, 29 novembre 1907 ; 24 janvier 1908.
- *Bul. méd.*, n° 59, 1907.
- *Société de pédiatrie*, 17 décembre 1907.
- Cohn.** — *Berl. klin. Woch.*, 25 novembre 1907.
- Courmont.** — *J. de physiologie et de pat. génér.*, n° 4, 1908.
- Darier.** — *La clinique ophtalm.*, p. 311, 1907.
- Debelut.** — Thèse de Paris, 1908.
- Denys.** — *Revue internat. de la tuberculose*, octobre 1907.
- Declerc.** — Thèse de Paris, 1908.
- Devé.** — *Revue médicale de Normandie*, 1907.
- Debombourg.** — Thèse de Lyon, 1907.
- Dietchy.** — *Munch. med. Woch.*, 16 janvier 1908.
- Dikmoglon.** — Thèse de Bordeaux, 1907.
- Discussion sur l'O. R. — *Société méd. de Suisse rom.*, 1907.

- Doret.** — *Société médicale de Genève*, 4 octobre 1907.
Dercheid. — *Journal médical de Bruxelles*, 18 juillet 1907.
Dufour et Bruslé. — *Société méd. des hôpitaux*, 19 juillet 1907.
Dufour. — *Société médicale*, 22 novembre 1907.
Dunschmann. — *Académie des sciences*, 11 mai 1908.
Engelboch et Schankland. — *The Amer. med. Ass. Chicago*, 5 juin 1908.
Eppenstein. — *Med. Klinik*, 8 septembre 1907.
D'Espine. — *Société méd. de la Suisse rom.*, 31 octobre 1907.
Etienne. — *Société méd. des hôpitaux*, 6 décembre 1907.
Exchaquet. — *Soc. méd. de la Suisse rom.*, août 1907.
Fedinski. — *Med. obosrenie*, 1908.
Ferreira (Clemente). — *Bull. génér. de thérapeutique*, 30 janvier 1908.
Faner. — *Revista medica cubana*, novembre 1907.
Fourmentin. — Thèse de Paris, 1908.
Finkelstein. — *Rousski Vrach*, n° 13, 1908.
Fensenfeld. — *Münch. medic. Woch.*, 30 juin 1908.
Fromaget. — *Gaz. hebd. des sc. médic. de Bordeaux*, 1908.
Gaucher. — *Société franç. de dermatologie*, 7 novembre 1907.
Grasset. — *Province médicale*, 13 juillet 1907.
Guerin et Dellatre. — *Bull. Soc. centrale de méd. vétér.*, 1907.
Griffon. — *Société méd. des hôpitaux*, 29 novembre 1907.
Guinon et Reubsaët. — *Société de Pédiatrie*, 19 décembre 1907.
Goerlich. — *Münch. med. Woch.*, 30 juillet 1908.
Hébert. — *Revue méd. de Normandie*, 25 décembre 1907.
Hutinel. — *Académie de Médecine*, 27 octobre 1908.
Hans. — *Wien. klin. Woch.*, n° 32, 1908.
Hanisll, Carpenter, Cope. — *The Ass. of Amer. Physic. Washington*, 1908.
Hegler. — *Aerzte Verein in Nuremberg*, 19 mars 1908.
Krokiewicz. — *Wiener klin. Woch.*, n° 32, 1908.
Kalt. — *Société d'ophtalmologie de Paris*, novembre 1907.
Kraemer. — *Beitr. z. klin. Chir.*, Bd. 57, n. 3, 1908.
Krause, Lusemberger et Russ. — *Wien. klin. Woch.*, 7 novembre 1907.
Lautier. — Th. de Bordeaux, 1908.
Lafon et Lautier. — *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 1907.
Leenhardt (Etienne) et Sanjoux. — *Montpellier méd.*, 19 juillet 1908.
Lemaire (P.). — *Gaz. heb. des sc. méd. de Bordeaux*, 1908.
Lafon. — Thèse de Toulouse, 1908.
Lemaire (Jules). — *Société de pédiatrie*, 1907.

- Leroux et Trannoy. — *Bull. méd.*, 31 juillet 1907.
Lépine. — *Société de biologie*, 27 juillet 1907.
Lenoble. — *Société méd. des hôpitaux*, 22 novembre 1907.
Lesné et Masse. — *La Clinique*, 30 août 1907.
Lévy et Fritz. — *Soc. de méd. Int. de Berlin*, 1907.
Lévy. — *Deutsche med. Woch.*, 16 janvier 1908.
Labbé. — *Gaz. des hôpitaux*, juillet 1907.
Lesieur, Chaliér, Gardère et Bonnet. — *Société méd. des hôpitaux de Lyon*, 17 novembre 1907.
Luria. — *Rousski Vrach*, n° 2, 1908.
Lignières. — *Bulletin de la Société centrale de méd. vétérinaire*, 1907.
De Lapersonne. — *Presse médicale*, 7 décembre 1907, p. 797.
Lafite-Dupont et Molinier. — *J. de méd. de Bordeaux*, février 1908.
Mantoux. — *Congrès de Médecine*, 1907.
— *Tribune médicale*, 29 août 1908.
Machard. — *Revue méd. de la Suisse rom.*, 20 novembre 1907.
Megias. — *El siglo medico*, 13-20 juin 1908.
Mongour et Lande. — *Bulletin médical*, 4 septembre 1907.
Marie et Bourilhet. — *Société de Biologie*, 27 juillet 1907.
Massary (de) et Weill. — *Soc. méd. des hôpitaux*, 29 novembre 1907.
Morax et Carlotti. — *Société méd. des hôpitaux*, 29 novembre 1907.
Morax. — *Annales de l'Institut Pasteur*, XII, 1898, p. 210.
Mannheuner. — *New York med. Journal*, 5 septembre 1908.
Montagnon. — *Province médicale*, 20 juillet 1907.
Métraux. — *Revue médicale de la Suisse romande*, août 1907.
Méry, Armand Delille et Mlle Giry. — *Soc. méd. des hôp.*, 29 nov. 1907.
Müller. — *Société de médecine interne de Berlin*, 3 février 1908.
Netter. — *Société médicale des hôpitaux*, juillet 1891.
Nicolas et Arloing (F.). — *Soc. méd. des hôpitaux*. 30 juin 1908.
Nocard. — *Congrès de la tuberculose*, 1893.
Nobécourt et Mantoux. — *Presse médicale*, 1907, n° 90.
Nicolle. — *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. CXLV, août.
Oppert. — *Thèse de Paris*, 1908.
Oberndorff. — *New York med. Journal*, 5 septembre 1908.
Prouff. — *Gaz. des hôpitaux*, 8 août 1907.
Poirier. — *Société belge de dermatol. et syph.*, 10 novembre 1907.
Pick et Doels. — *Société de méd. int. de Berlin*, 20 janvier 1908.
Pirket (von). — *Deut. med. Woch.*, 23-30 mai 1907.
Petit. — *Thèse de Lille*, 1907.
Poulard. — *Progrès médical*, 28 décembre 1907.
Parker. — *The Amer. med. Assoc. Chicago*, 2-5 juin, 27 juin 1908.
Pelton. — *New York med. Journ.*, 27 juin 1908.

- Pirket (von). — *Tuberculosis*, vol. VII, juin 1908.
— *Deut. med. Woch.*, n° 30, 1908.
Polland. — *Wien. klin. Woch.*, n° 28, 1908.
Predtechenski. — *Prakt. Vrach.*, n° 1, 2, 1908.
Prevel. — Thèse de Paris, 1908.
Renon. — *Société médic. des hôpitaux*, 6 décembre 1907.
Raviart. — *Société de biologie*, 23 novembre 1907.
Raymond. — *Bulletin médical*, 1901.
Rosenau et Anderson. — *The assoc. of americ. phys.*, Washington, 12-13 mai 1908.
Sabrazès et Lafon. — *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 11 octobre 1908.
Sachs. — *Medical record*, 30 mai 1908.
Schrumpf. — *Münch. med. Woch.*, 27 octobre 1908.
Smithies. — *The Americ. med. Ass.*, Chicago, 2-5 juin 1908.
Schenck. — *Deut. med. Woch.*, 2 janvier 1908.
Soulié. — *Bulletin médical*, 1907, p. 733.
Sydney (Stephenson). — *British medical journal*, 19 octobre 1907.
Sabrazès et Duperié. — *Soc. méd. de Bordeaux*, 21 juillet 1907.
Schick. — *Münch. med. Woch.*, 1908, p. 504.
Stienon. — *Soc. de biologie*, t. LXIII, p. 245.
Sicard et Descomps. — *Soc. méd. des hôpitaux*, 29 novembre 1907.
Souques et Cawadias. — *Soc. méd. des hôpitaux*, 29 novembre 1907.
Simorin. — *Soc. méd. des hôpitaux*, 22 novembre 1907.
Serbource. — Thèse de Paris, 1908.
Tice (Frederick). — *The Journ. of the Amer. med. Ass.*, 1908.
Uriarte. — *Semana medica*, n° 33, 1907.
Vallée. — *Acad. des sciences*, 3 juin, 17 juin, 24 juin, 27 janvier 1908.
— *Bulletin de la Soc. cent. de méd. Veterin.*, 30 juin 1908.
Villaret et Tixier. — *Revue de tuberculose*, 1908.
Valdstein. — *Prager. med. Woch.*, 27 février 1908.
Venot. — *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, n° 16, avril 1908.
Vanderheyden. — *Annales de médec. vétér. de Belgique*, novembre 1907.
Wedd et Hertz. — *British med. Journal*, 1907.
Wladimiroff. — *Berl. tierartz. Woch.*, 18 janvier 1908.
Wiens et Günther. — *Münch. med. Woch.*, p. 1871, 8 septembre 1908.
Wolff-Eissner. — *Beitr. klinik. d. Tub.*, Bd. IX, p. 479.
— *Wiener klin. Woch.*, n° 33, 1908.
— *Münch. med. Woch.*, 10 novembre 1908.
— *Beitr. klin. d. Tuber.*, Bd. X, 4, 2, 1908.
Zeidler. — *Centralblatt. f. Bacter. Origin.*, t. XLIV, 20 août 1907.
Zelmden et Schultz. — *Therap. Monat.*, avril 1908, Berlin.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	9
TECHNIQUE DE L'OPHTALMO-RÉACTION	12
ÉTUDE CYTOLOGIQUE DE L'OPHTALMO-RÉACTION.	17
CONCLUSIONS DES STATISTIQUES.	21
OBSERVATIONS PERSONNELLES.	23
ÉTUDE CLINIQUE DE L'OPHTALMO-RÉACTION	28
PATHOGÉNIE DE L'OPHTALMO-RÉACTION.	38
LES ACCIDENTS ET LES CONTRE-INDICATIONS DE L'OPHTALMO-RÉACTION. .	43
VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'OPHTALMO-RÉACTION.	50
CONCLUSIONS.	61
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.	63

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).
